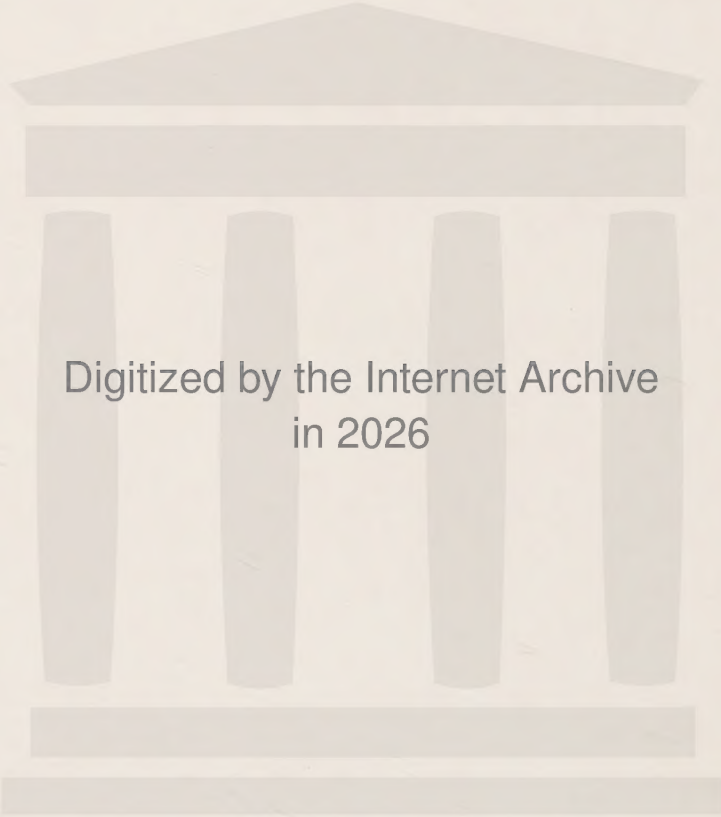


LUNGENFUNKTIONSPRÜFUNGEN
BEI KINDERN MIT CYSTISCHER
FIBROSE UND DEREN BEZIEHUNGEN
ZU KLINISCHEN
UND RADIOLOGISCHEN BEFUNDEN

Barbara Metzner

*Lies
München
1986*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554815_0086

Aus der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn
und der Abteilung für Pneumologie der
Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern
Leiter: Prof. Dr. G. Fruhmann

LUNGENFUNKTIONSPRÜFUNGEN BEI KINDERN MIT
CYSTISCHER FIBROSE UND DEREN BEZIEHUNGEN
ZU KLINISCHEN UND RADIOLOGISCHEN
BEFUNDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara Metzner
aus
Gauting
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Harms

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. März 1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	5
2. Methodik	9
2.1. Die Patienten	9
2.2. Die Geräte	12
2.3. Ablauf der Lungenfunktionstests	12
2.3.1. Vorbereitung auf die Atemmanöver	12
2.3.2. Atemmanöver im verschlossenen Körperplethysmographen: der Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen	14
2.3.3. Atemmanöver mit dem Pneumotachographen	15
2.3.3.1. Die Vitalkapazität und die Einsekundenkapazität	15
2.3.3.2. Der maximale expiratorische Fluß	15
2.3.4. Atemmanöver des intrathorakalen Gasvolumens und des Atemwegswiderstandes nach Inhalation des Bronchodilationsmittels Sultanol	15
2.3.5. Bestimmung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid	16
2.4. Physikalische Erläuterungen	16
2.4.1. Der Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen	16
2.4.2. Die Vitalkapazität	19
2.4.3. Der maximale expiratorische Fluß	19
2.4.4. Die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid	19
3. Ergebnisse der Lungenfunktionstests	21
3.1. Die Vitalkapazität	21
3.2. Die Einsekundenkapazität	21

	Seite
3.3. Der Atemwegswiderstand	23
3.4. Das intrathorakale Gasvolumen	23
3.5. Die spezifische Conductance	26
3.6. Die Wirkung von Sultanol auf den Atemwegs- widerstand, das intrathorakale Gasvolumen und die spezifische Conductance	29
3.7. Der maximale expiratorische Fluß	34
3.7.1. Der peak-expiratory-flow	35
3.7.2. Der maximale expiratorische Fluß bei 75% der Vitalkapazität	35
3.7.3. Der maximale expiratorische Fluß bei 50% der Vitalkapazität	37
3.7.4. Der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität	37
3.7.5. Der mittlere maximale expiratori- sche Fluß von 25% bis 75% der Vi- talkapazität	41
3.8. Die Lungendiffusionskapazität für Kohlen- monoxid	41
3.9. Vergleich der Ergebnisse der Lungen- funktionstests	44
4. Beziehung des intrathorakalen Gasvolumens zur Beweglichkeit des Brustkorbes	45
5. Vergleich der verschiedenen Lungenfunktions- parameter mit dem klinischen Score nach Shwachman und Kulczycki und dem Röntgen- Score nach Chrispin-Norman	47
6. Diskussion	50
7. Zusammenfassung	64
8. Literaturverzeichnis	67

1. Einleitung und Fragestellung

Ein Gesichtspunkt der cystischen Fibrose (CF) wird wohl erstmals in einem deutschen Kinderlied aus dem Jahre 1857 (34) beschrieben, wo es heißt:

"Das Kind stirbt bald wieder,
dessen Stirn beim Küssen salzig schmeckt."

Man nimmt an, daß diese Kinder wegen des hohen Salzgehaltes des Schweißes eine CF hatten.

Die erste grundlegende Publikation über die CF erschien 1936 von Fanconi et al. (vgl. (34)). In den folgenden Jahren gelang es Dorothy Andersen und Farber (vgl. (34)), die Krankheit immer genauer abzugrenzen. Sie definierten sie als "generalisierte Störung" der Funktion der meisten exokrinen Drüsen. Alle diese Drüsen hätten gemeinsam, daß sie ein zähflüssiges Sekret bildeten, das die abführenden Drüsengänge verstopfe und durch Sekretstau zu cystischer Erweiterung und zur Fibrose führe. 1952 stellten di Sant' Agnese et al. (vgl. (34)) im Schweiß der Patienten einen erhöhten Gehalt an Natriumchlorid fest. Schulz et al. (37) konnten durch diffizile Mikropunktion nachweisen, daß der Primärschweiß im Schweißdrüsenknäuel der CF-Patienten normal zusammengesetzt ist. Die Störung liegt erst im Gangsystem der Drüsen in der Rückresorption von Natrium und Chlor (2). Versuche von Kaiser et al. (20) lassen auf einen den Transport von Natrium und Chlor hemmenden Faktor bei Patienten mit CF schließen. Bis heute fehlen Angaben über die chemische Struktur der Transporthemmsubstanz. Der Faktor wurde nicht nur in den Schweißdrüsen nachgewiesen, sondern auch im Speichel der kleinen Mundspeicheldrüsen, der Submandibular- und Sublingualdrüsen, nicht dagegen im Sekret der Parotis der Patienten mit CF.

Spock et al. (40) wiesen ein Protein im Serum von CF-Patien-

ten nach, das eine Ziliendyskinesie sowohl der Trachealschleimhaut des Kaninchens als auch der Kiemen verschiedener Austernarten hervorruft. Dieses cilio-toxische Protein könnte, aufgrund seiner konstanten Nachweisbarkeit auch bei Heterozygoten, möglicherweise eng mit dem pathogenetischen Grundphänomen der Erkrankung der CF in Beziehung stehen (2).

Bei der Erforschung der Submaxillarisdrüse konnten Gugler et al. (15) feststellen, daß die Calcium- und Proteinkonzentration im Speichel der Patienten mit CF höher ist als bei Gesunden. Durch diese Versuche kam man zu dem Schluß, daß Komplexbildungen zwischen Glukoproteinen und Kalzium zur Erhöhung der Viskosität der Sekrete beitragen.

Hadorn et al. (16) studierten die exokrine Pankreassekretion mittels des Pankreozymin-Sekretin-Tests an Gesunden und an Patienten mit CF. Das Organ sprach bei CF-Patienten auf Pankreozymin, das die Bildung der organischen Enzymfraktion in den Zellen stimuliert, normal an, jedoch auf Sekretin reagierte es mit einer Verminderung der in den dukulären und zentroaziniären Zellen gebildeten elektrolythaltigen wässrigen Fraktion des Sekrets. Hiermit wäre die unzureichende Verdünnung der organischen Fraktion und damit das typische visköse Sekret der CF am Pankreas erklärbar.

Um die Vielfalt der biochemischen Befunde bei CF besser erklären zu können, könnte eine Störung in den Regelmechanismen der exokrinen Sekretion angenommen werden. In letzter Zeit sind neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Regulation exokriner Sekretion gewonnen worden. Wasser, Elektrolyte und die makromolekulare Sekretion werden durch Neurotransmitter des autonomen Nervensystems gesteuert, die, indem sie an α - und β -adrenerge sowie an cholinerge Rezeptoren gebunden sind, die Zelle stimulieren. Versuche an der Parotis und am Pankreas haben gezeigt, daß second messenger-

Substanzen wie das cyclo-Adenosinmonophosphat (c-AMP), das cyclo-Guanosinmonophosphat (c-GMP), das Calciumion und die Prostaglandine in erster Linie als Transmitter wirken und so die intrazelluläre Übertragung und Verstärkung gewährleisten (34).

Deshalb liegt in der heutigen Forschung der CF ein Hauptgewicht auf dem Studium der Hormon-Rezeptor-Wechselbeziehung und der sich daraus ergebenden Veränderungen der second messenger-Substanzen.

Die Ursache, der Primärdefekt der Krankheit der CF konnte bis heute trotz der intensiven Forschung nicht aufgedeckt werden. Man weiß, daß die CF ein Erbleiden (2) ist, das autosomal-rezessiv vererbt wird, also erst in Erscheinung tritt, wenn das CF-Gen von beiden Elternteilen auf ein Kind übertragen wird. Da die Dysfunktion der exokrinen Drüsen unterschiedlich ausgeprägt sein kann, ist das Krankheitsbild sehr variabel. Shwachman und Kulczycki (38) haben als erste versucht, dieses, in seinen Symptomen so mannigfaltige Patientengut der Kinder mit CF in klinisch einheitliche Gruppen einzuteilen, um den Schweregrad der Krankheit objektiv und quantitativ besser erfassen und den Therapieerfolg einstufen zu können. Studien haben inzwischen ergeben, daß die Prognose für die Patienten mit CF umso günstiger ausfällt, je früher mit der Therapie begonnen wird. Nach Phelan et al. (vgl. (23)) und Godfrey et al. (vgl. (23)) wird vermutet, daß die Lungen von CF-Kindern bei der Geburt noch normal sind. Erst im Laufe der ersten Lebensjahre entwickelt sich der Lungenbefall. Gerade die Erkrankung der Lunge beherrscht den Krankheitsverlauf. Sieht man von den Fällen mit Mekoniumileus ab, sterben die meisten Kinder mit CF an der durch den Lungenparenchymentergang (interstitielle Fibrose, Emphysem) bedingten respiratorischen Insuffizienz und dem Cor pulmonale (23).

In der Münchner Dr. von Haunerschen Kinderklinik wird ein Kollektiv von Patienten mit CF betreut, die angehalten werden, sich einer intensiven Therapie zu unterziehen. Sie umfaßt die tägliche mehrmalige Inhalation von Aerosol und mukolytisch wirkender Substanzen, eine regelmäßige Physiotherapie wie der Lungendrainage durch Thoraxklopf- und Vibrationsmassage, sowie Atemgymnastik, die bei den meisten Kindern durch sportliche Aktivität unterstützt wird. Weiter wird eine antibiotische Dauertherapie gegen *Staphylococcus aureus* durchgeführt, werden orale Mukolytika gegeben und heterologe Pankreasfermente; außerdem wird auf fettarmes Essen geachtet. Alle vier bis sechs Wochen kommen die Kinder zur Kontrolluntersuchung in die Klinik. An 59 Kindern aus diesem Kollektiv an der Münchner Kinderklinik wurden Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt. Es sollte getestet werden, inwieweit diese unter Kontrolle stehenden Kinder Überbläht sind, sich obstruktive und restriktive Veränderungen der Lunge zeigen, ob ein Bronchospasmus an der Krankheit beteiligt ist, welcher Lungenfunktionstest sich als der sensitivste erweist, um Abnormitäten der Lunge bei den Kindern mit CF aufzudecken, inwieweit die Beweglichkeit des Brustkorbes mit dem intrathorakalen Gasvolumen korreliert, und in welchem Bezug die geprüften Lungenfunktionsparameter zum klinischen Score, dem Schweregrad der Krankheit der CF und zum Röntgen-Score stehen.

2. Methodik

2.1. Die Patienten

28 Jungen und 31 Mädchen mit CF im Alter von 7 bis 18 Jahren nahmen an der Lungenfunktionsprüfung im Klinikum Großhadern, München teil. Ihre Körpergrößen variierten zwischen 120,5 cm und 181 cm. 6% der Mädchen lagen mit ihrer Körperlänge unterhalb der dritten Körpergrößenpercentile und 3% oberhalb der 97. Percentile. Bei den Jungen lagen 16% unterhalb der dritten Percentile der Normverteilung. Die Körpergewichte der Kinder lagen zwischen 21 kg und 67 kg. Hier fielen bei den Mädchen 16% unterhalb die dritte Körpergewichtspercentile, 3% lagen oberhalb der 97. Percentile und bei den Jungen verteilten sich 19% unterhalb der dritten Percentile. Zur Auswertung wurden die Normwerttabellen von Tanner und Whitehouse verwendet (45).

Der klinische Score der Kinder wurde nach dem Shwachman-Schema (38) ermittelt, in dem folgende Kriterien zur Beurteilung dienen:

1. die allgemeine Aktivität
2. der klinische Befund
3. der Ernährungszustand
4. das Röntgenbild der Lunge.

Jedes Kriterium kann bis zu 25 Punkte erreichen. Der Zustand des Patienten mit CF wird als sehr gut bezeichnet, wenn die Gesamtpunktzahl 86 - 100 beträgt, gut bei einer Punktzahl von 71 - 85, leichtkrank von 56 - 70 Punkten, mittelschwer von 41 - 55 und schwerkrank bei 40 oder weniger Punkten. Der klinische Score wurde für 58 Kinder in dem Zeitraum ermittelt, in dem auch die Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt wurden. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Anzahl der Kinder auf die fünf Bewertungsstufen des klinischen Scores. 91% der Kinder konnten von sehr gut bis leichtkrank

eingestuft werden.

Der Röntgen-Score wurde auch im Zeitraum der Lungenfunktionsprüfungen für 58 Kinder nach Chrispin-Norman ermittelt (7). Chrispin und Norman veröffentlichten 1974 ein Bewertungssystem der Thoraxröntgenaufnahmen der Patienten mit CF. Es werden hierfür zwei Thoraxbilder ausgewertet, je ein anterior-posteriores (a.p.) und ein seitliches. Zunächst wird das Ausmaß der Lungenüberblähung auf der seitlichen Aufnahme nach dem Grad der Vorwölbung des Sternums beurteilt, dem Tiefstand des Zwerchfells und der Verstärkung der Brustkyphose der Wirbelsäule. Das a.p. Bild wird anschließend in vier Quadranten unterteilt und jeder Quadrant unter Zuhilfenahme des Seitenbildes nach folgenden vier Merkmalen, die die Veränderungen des Lungenparenchyms betreffen, untersucht:

1. bronchiale, lineare Verschattungen, die sich durch peribronchiale Infiltrationen bilden,
2. Fleckschatten, die durch lobuläre bronchopneumonische Infiltration, umgeben von überblähten Alveolen bzw. bronchioläre Abszesse, entstehen,
3. Ringschatten, auch "entleerte Fleckschatten" genannt, die ektatische Bronchiolen darstellen,
4. große Fleckschatten, die sich erklären durch teillatelektatische Bezirke oder segmentale bzw. lobuläre Infiltrationen.

Es wird jeweils ein Punkt vergeben, wenn ein Zeichen diskret vorhanden ist und zwei Punkte, wenn das Zeichen deutlich und ausgeprägt sichtbar ist (21).

Dieses Bewertungssystem wurde auch für den Punkt vier des Shwachman-Schemas, der Beurteilung des Röntgenbildes der Lunge, verwendet. Tabelle 1 zeigt die Aufteilung der Bewertungspunkte des Chrispin-Norman-Scores auf den Röntgenbefund im Shwachman-Score.

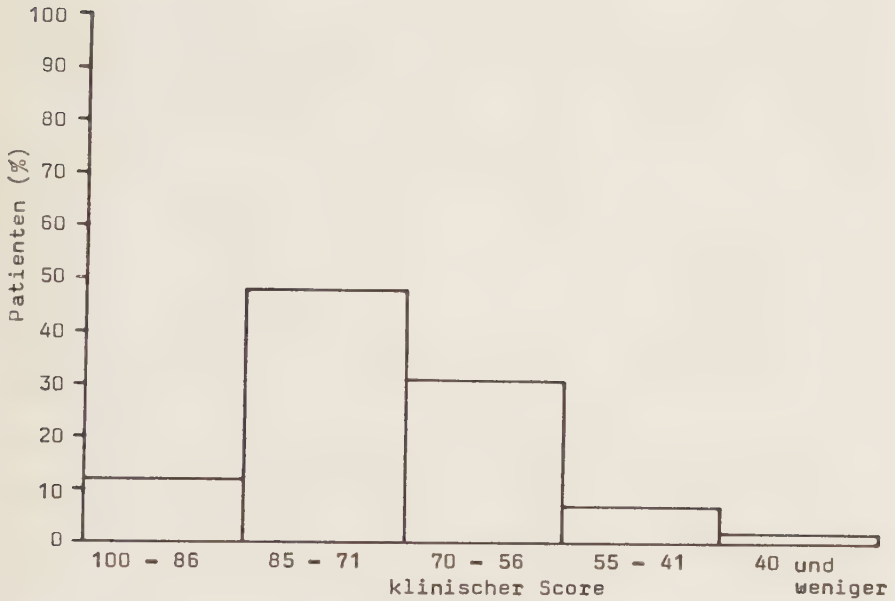


Abb. 1 Verteilung der untersuchten Patienten mit cystischer Fibrose in Prozent auf die fünf Stufen des klinischen Scores nach Shwachman und Kulczycki.

100 - 86 Punkte: sehr gut
85 - 71 Punkte: gut
70 - 56 Punkte: leichtkrank
55 - 41 Punkte: mittelschwer
40 oder weniger Punkte: schwerkrank

Tabelle 1

Gesamtpunktzahl beim Chrispin-Norman- Score	entspricht	Bewertung des Röntgen- befundes im Schwach- man-Score
1 - 4		25 Punkte
5 - 12		20 Punkte
13 - 18		15 Punkte
19 - 22		10 Punkte
23 und mehr		5 Punkte

Die Verteilung der Kinder auf den Röntgen-Score nach Chrispin-Norman ist in Abbildung 2 dargestellt. 52% der Kinder konnten nach der Aufteilung des Röntgen-Scores auf die fünf Stufen des Schwachman-Schemas von sehr gut bis gut und 36% als leichtkrank eingestuft werden.

2.2. Die Geräte

Die beiden Geräte zur Untersuchung der Lungenfunktion, der volumenkonstante Körperplethysmograph und das Pneumotest-Alveotest-Gerät zur Bestimmung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid nach der single-breath-Methode (31), stammten von der Firma Jaeger aus Würzburg.

2.3. Ablauf der Lungenfunktionstests

2.3.1. Vorbereitung auf die Atemmanöver

Vor dem Beginn der Atemmanöver wurde von jedem Kind die Körpergröße, das Körpergewicht und das Geburtsdatum notiert, ferner der Tag der Untersuchung sowie der an diesem Tage herrschende Luftdruck. Das Kind setzte sich in die Kabine.

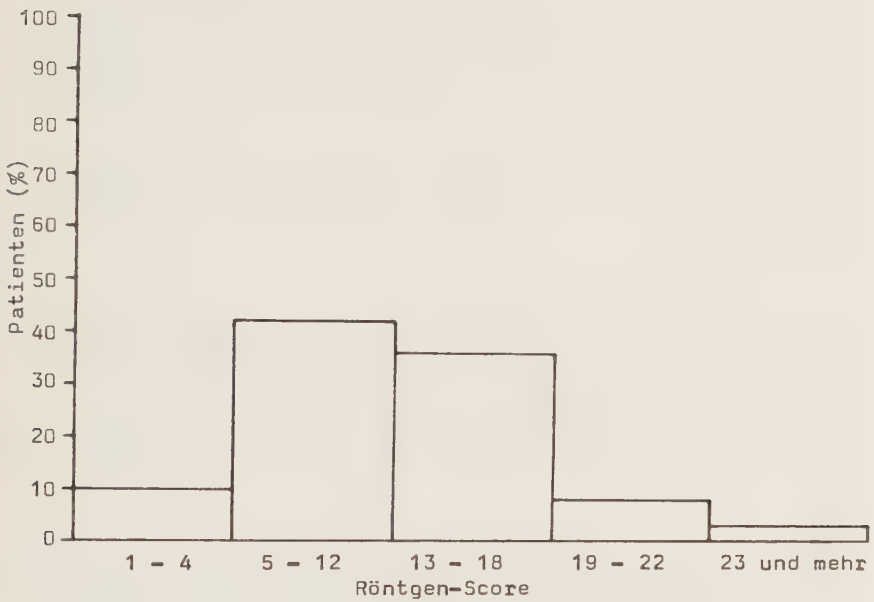


Abb. 2 Verteilung der untersuchten Patienten mit cystischer Fibrose in Prozent auf den Röntgen-Score nach Chrispin-Norman.

- 1 - 4 Punkte: sehr gut
- 5 - 12 Punkte: gut
- 13 - 18 Punkte: leichtkrank
- 19 - 22 Punkte: mittelschwer
- 23 und mehr Punkte: schwerkrank

Es wurden ihm die auszuführenden Atemmanöver erklärt. Vor allem wurde auf den Mundverschluß während eines Manövers hingewiesen, der sie nicht ängstigen sollte, da er nur für ein bis zwei Sekunden erfolge. Zur Beruhigung des Kindes stellten sich die Eltern in ihren Sichtbereich. Die Kabine wurde geschlossen. Etwa zwei Minuten wurden bis zum Beginn der Atemmanöver abgewartet, um die Temperatur in der Kabine auszugleichen. Danach erst wurde die Türe elektrisch verschlossen.

In der Kabine befand sich ein Atembeutel, der vor dem Beginn der Untersuchung mit einem Föhn belüftet und getrocknet wurde. Dieser Atembeutel war mit dem Atemkopf, in dem sich auch der Widerstand des Pneumotachographen befand, verbunden. Der Patient nahm ein Mundstück in den Mund, das am Atemkopf angebracht war. Eine Nasenklemme schaltete die Nasenatmung aus.

2.3.2. Atemmanöver im verschlossenen Körperplethysmographen: der Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen

Die ersten beiden Manöver wurden zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens ausgeführt. Zunächst atmete der Patient ruhig durch den Pneumotachographen im verschlossenen Körperplethysmographen. Als sich die in- und expiratorischen Atemwegswiderstandskurven annähernd deckten, wurden sie mit dem Schreiber auf dem Millimeterpapier notiert. Der Patient atmete ruhig weiter, und am Ende einer normalen Expiration wurde dann für etwa ein bis zwei Sekunden die Luftzufuhr direkt vor dem Mund verschlossen, während das Kind angewiesen wurde "als ob", aber nicht zu schnell weiterzuatmen. So konnte die Mundverschlußdruckkurve notiert werden. Der Verschluß wurde wieder geöffnet.

Diese Messungen für den Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen wurden, wie auch alle folgenden Lungenfunktionstests, zwei- bis dreimal durchgeführt und der jeweils der Norm nächstliegende Wert für das Ergebnis verwendet.

2.3.3. Atemmanöver mit dem Pneumotachographen

2.3.3.1. Die Vitalkapazität und die Einsekundenkapazität

Für die Registrierung der Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität wurde die Kabinentür wieder geöffnet. Diese Messungen erfolgten über den Pneumotachographen. Das Kind atmete zunächst einige Male ruhig ein und aus, dann atmete es tief ein, tief aus und wieder tief ein, hielt die Luft für ein bis zwei Sekunden an und atmete dann forciert aus.

2.3.3.2. Der maximale expiratorische Fluß

Ebenfalls über den Pneumotachographen wurde durch eine abermalige Umstellung des Schreibers die Kurve des maximalen expiratorischen Flusses, die Fluß-Volumen-Kurve, aufgezeichnet. Das Kind atmete tief ein und dann sehr schnell und kräftig wieder aus.

2.3.4. Atemmanöver des intrathorakalen Gasvolumens und des Atemwegswiderstandes nach Inhalation des Bronchodilationsmittels Sultanol

Zehn Jungen und sechs Mädchen, die eine flache Atemwegswiderstandskurve und Mundverschlußdruckkurve zeigten, inhalierten nach diesen Tests das Bronchodilationsmittel Sultanol. Das Aerosol enthielt 0,75 mg Sultanol. Zehn Minuten wurden nach dem Inhalieren abgewartet, bis erneut die beiden Kurven für den Atemwegswiderstand und das intrathorakale

le Gasvolumen registriert wurden.

2.3.5. Bestimmung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Zur Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid nach der single-breath-Methode mit dem Pneumotest-Alveotest-Gerät (31) nahmen sechs Jungen und acht Mädchen im Alter von 10 - 22 Jahren an der Untersuchung teil.

Zunächst atmete der Patient im Stehen über ein mit der Apparatur verbundenes Mundstück ruhig ein und aus, dann maximal tief aus, um anschließend das Testgas sehr tief einzuatmen. Am Ende der maximalen Inspiration wurde das Gerät elektronisch verschlossen. Der Patient hielt das Testgas an. Nach Ablauf der Verschlusszeit von ca. 10 Sekunden atmete der Patient wieder schnell und tief durch das Mundstück aus.

2.4. Physikalische Erläuterungen

2.4.1. Der Atemwegswiderstand und das intrathorakale Gasvolumen

Die Atemwegswiderstandskurve, die sich zusammensetzt aus dem Verhältnis der Änderung der Druckdifferenz zwischen Alveolen- und Atmosphärendruck und der Änderung der Atemstromgeschwindigkeit, verläuft im Koordinatensystem auf dem Registrierpapier von links unten nach rechts oben, wobei horizontal, also auf der Abszisse, die Druckänderung des Kabinendruckes (ΔP_{box}) registriert wird, die indirekt über die Thoraxbewegung die Druckänderung im Alveolarraum (ΔP_A) widerspiegelt und vertikal auf der Ordinate die Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft ($\dot{V}$), die mit dem Pneumotachographen ermittelt wird.

Da die Druckänderung in der Lunge indirekt gemessen wird, ist es noch notwendig, den Relativitätsfaktor zwischen der Druckänderung in den Alveolen und der Druckänderung in der Kabine zu bestimmen. Hierzu wird die zweite Kurve bei Mundverschluß registriert, die von links oben nach rechts unten verläuft. Auf der Abszisse wird die Druckänderung der Kabine und auf der Ordinate die Druckänderung in den Alveolen registriert. Letztere kann am Mund registriert werden, da bei Mundverschluß der Luftstrom wegfällt, und sich so der Druck im gesamten Atmungssystem ausgleicht. Somit entspricht die am Mund registrierte Druckänderung, die durch angedeutete Atemmanöver erzeugt wird, der Druckänderung in den Alveolen. Die Berechnung des Atemwegswiderstandes, der Resistance (R_{aw}) lautet:

$$R_{aw} = \frac{\Delta P_A}{\Delta P_{box}} \cdot \frac{\Delta P_{box}}{V} \quad (6),$$

wobei $\frac{\Delta P_A}{\Delta P_{box}}$ den Proportionalitätsfaktor ausmacht.

Die zweite Kurve dient auch zur Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens unter Anwendung des Boyle-Mariotteschen Gesetzes, das für ideale Gase besagt, daß in einem geschlossenen System bei gleichbleibender Temperatur das Produkt aus Druck (p) und Volumen (V) gleich bleibt, d.h. $p_1 \cdot V_1 =$ konstant oder $p_1 \cdot V_1 = p_2 \cdot V_2$.

Als geschlossene Systeme sind sowohl die Kabine als auch die Atemwege des Patienten zu betrachten, wenn der Mund verschlossen ist.

Bei der Ausführung von Atembewegungen gegen ein verschlossenes Mundstück werden durch die Thoraxbewegung Volumen und Druck in der Lunge verändert. In diesem geschlossenen System kann nun das intrathorakale Gasvolumen als Unbekannte mit

Hilfe der Gleichung $p_1 \cdot V_1 = p_2 \cdot V_2$ ermittelt werden. Das Produkt $p_1 \cdot V_1$ soll für den Zustand am Ende einer Expiration stehen. V_1 entspricht hier dem intrathorakalen Gasvolumen (IGV). Bei den folgenden Versuchen des Ein- und Ausatmens ändern sich der Druck und das Volumen in der Lunge; p_2 ist dann die Summe aus p_1 und der Druckänderung (Δp) und V_2 die Summe aus V_1 und der Änderung des Volumens (ΔV), also $p_1 \cdot V_1 = (p_1 + \Delta p) \cdot (V_1 + \Delta V)$. Durch Auflösen der Gleichung nach V_1 (=IGV) folgt:

$$V_1 = - \frac{p_1 \cdot \Delta V}{p} .$$

Das Produkt $\Delta V \cdot \Delta p$ kann vernachlässigt werden (9). Der Druck p_1 in der Lunge entspricht am Ende der normalen Expiration dem Atmosphärendruck vermindert um den Wasserdampfdruck in der Lunge bei 37° C. Es wird Δp indirekt über den Körperplethysmographen gemessen. Durch die Thoraxbewegungen ändern sich auch Druck und Volumen der Kammerluft. Die Beziehung der im Körperplethysmographen mit der Druckänderung einhergehenden Volumenänderung ist geeicht.

Zur Berechnung des Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens müssen dem programmierten Computer, der die Ergebnisse auf BTPS-Bedingungen (Body=Körper, Temperature=Temperatur, Pressure=Druck, Saturated with water vapour=mit Wasserdampf gesättigt) korrigiert, der jeweils herrschende Barometerdruck und das Körpergewicht des Kindes eingegeben werden. Es ist zur Bestimmung des Volumens des Patienten notwendig, da dieses das Volumen im Körperplethysmographen verändert und sich daher andere Ausgangsbedingungen ergeben für das Produkt $p \cdot V$ in der Kabine. Weiter müssen die Steigungen der ersten beiden Kurven eingegeben werden. Dies geschieht mit Hilfe der Winkel, den die Kurven bzw. Geraden mit der Horizontalen eingehen.

2.4.2. Die Vitalkapazität

Die Vitalkapazität wird über den Pneumotachographen bestimmt, der die Volumengeschwindigkeiten des Atemstromes registriert. Dies geschieht mit Hilfe zweier Druckaufnehmer am Anfang und am Ende des Rohres, in dem sich ein Widerstand befindet. Durch diesen Widerstand wird der anfangs herrschende Druck reduziert. Die Druckdifferenz ist direkt proportional der Volumengeschwindigkeit. Ihre zeitliche Registrierung ergibt eine Kurve, deren Integration die Atemvolumina liefert.

2.4.3. Der maximale expiratorische Fluß

Durch das zeitliche Festhalten der maximalen Atemstromstärke während des forcierten Ausatmens der Vitalkapazität entsteht das Fluß-Volumen-Diagramm.

Die Geschwindigkeit des Atemstromes und die Vitalkapazität werden wieder über den Pneumotachographen bestimmt.

Mit Hilfe eines Computers wird durch Abfahren der Fluß-Volumen-Kurve mit einem Schreiber das Ergebnis des peak-expiratory-flow, der Höchstausatemungsgeschwindigkeit, des maximalen expiratorischen Flusses bei 75%, 50% und 25% der Vitalkapazität und des mittleren maximalen expiratorischen Flusses von 25% bis 75% der Vitalkapazität ermittelt.

2.4.4. Die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Bei der Bestimmung der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid nach der single-breath Methode (31) wurden die Konzentrationen des Kohlenmonoxids (CO) und des Heliums (He) vor der Inspiration des Gasgemisches bestimmt. He ist im Gasgemisch zur Bestimmung des Residualvolumens enthalten;

sie ist notwendig, um die tatsächliche Anfangskonzentration des CO ermitteln zu können, denn nach dem Einatmen verteilt sich CO noch über das Residualvolumen, wodurch sich die Konzentration für CO verringert.

Die genaue Dauer des Anhaltens des Testgases, der Zeit des Diffusionsvorganges des CO, wird ebenfalls registriert, die Vitalkapazität, das Residualvolumen und die Totalkapazität der Lunge. Sie ist die Summe aus der Vitalkapazität und dem Residualvolumen.

Während des Ausatmens werden die ca. ersten 750 ml abgeleitet, die in etwa das Totraumvolumen ausmachen. Die weiteren 500 - 1000 ml werden in einem Behälter gesammelt, über welchen das Gas analysiert wird. So wird die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid ($D_L CO$) folgendermaßen berechnet:

$$D_L CO = \frac{V_A}{t_v} \cdot K \cdot \ln \frac{F_{A CO_0}}{F_{A CO}} \quad (31).$$

V_A = Totalkapazität

t_v = Verschlusszeit

K = Diffusionskoeffizient

$F_{A CO_0}$ = Anfangswert der alveolären CO-Konzentration

$F_{A CO}$ = CO-Konzentration der Ausatemluft

3. Ergebnisse der Lungenfunktionstests

3.1. Die Vitalkapazität

Abbildung 3 zeigt die ermittelten Werte der Vitalkapazität (VC) der 59 untersuchten Jungen und Mädchen in Abhängigkeit von ihren Körpergrößen.

Zum Vergleich mit Standardwerten wurde die Mindestsollwertformel für Jungen und Mädchen nach Weng und Levison aus dem Aachener Tagungsbericht (44) verwendet, wobei die Mindestsollwerte die Werte der einfachen negativen Standardabweichung der Mittelsollwerte nach Weng und Levison ausmachen. Die Mindestsollwertformel lautet:

$$137 \cdot e^{(0,02 \cdot \text{Größe(cm)})} \quad (\text{ml}) \quad (44).$$

Die Einschränkung der Vitalkapazität wird dort wie folgt beurteilt:

leichte Einschränkung: $M > x \geq 70\%$ des Mindestsollwertes

mittlere Einschränkung: $70\% > x \geq 50\%$

schwere Einschränkung: $x < 50\%$

M = Mindestsollwert, der mit 100% gleichzusetzen ist

x = Istwert

Über die Hälfte der Kinder, 56%, zeigten nur eine leichte Einschränkung, eine mittlere Einschränkung galt für 15% und eine schwere Einschränkung für 2% der Kinder. 27% der Kinder hatten Werte, die im Normalbereich lagen.

3.2. Die Einsekundenkapazität

Die Istwerte für die Einsekundenkapazität (FEV_1) wurden ebenfalls mit den Mindestsollwerten nach der Formel von Weng und Levison aus dem Aachener Tagungsbericht verglichen (44). Sie heißt:

$$3,92 \cdot 10^{-2} \cdot \text{Größe (cm)} - 3,91 \quad (\text{l/s}).$$

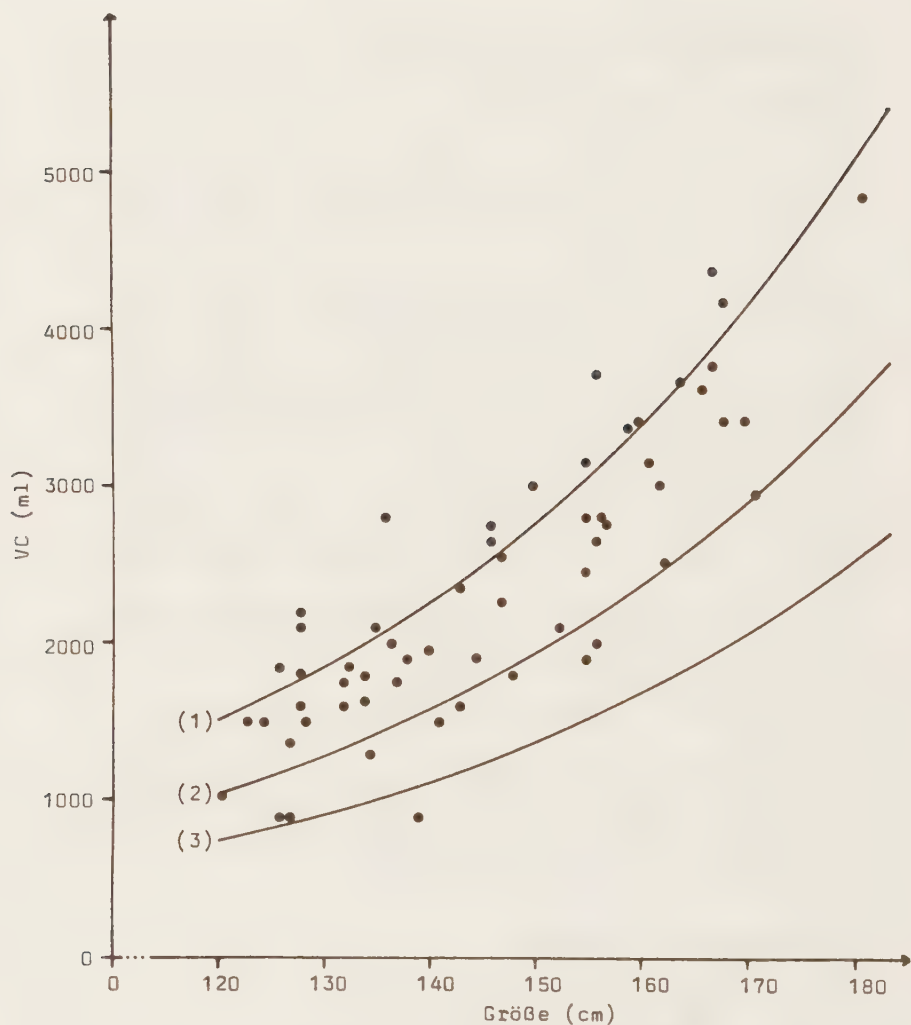


Abb. 3 Abhängigkeit der Vitalkapazität (VC) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit cystischer Fibrose.

- (1) — Mindestsollwerte
- (2) — 70% der Mindestsollwerte
- (3) — 50% der Mindestsollwerte

Wiederum wurde hier das Maß der Einschränkung angegeben:

leichte Einschränkung: $M > x \geq 85\%$ des Mindestsollwertes

mittlere Einschränkung: $85\% > x \geq 70\%$

schwere Einschränkung: $x < 70\%$.

M = Mindestsollwert, der mit 100% gleichzusetzen ist

x = Istwert

Abbildung 4 zeigt die Ergebnisse der Einsekundenkapazität in Abhängigkeit von der Körpergröße der geprüften Kinder. Es lagen 47% der ermittelten Istwerte im Normalbereich, 20% zeigten eine leichte Einschränkung, 15% eine mittlere und 17% eine schwere Einschränkung.

3.3. Der Atemwegswiderstand

Die Ergebnisse des Atemwegswiderstandes, die in Abbildung 5 in Abhängigkeit von der Körpergröße gezeigt werden, wurden nach Sollwerten aus dem Diagramm der Autoren Nolte und Berger (3) beurteilt, deren Untersuchungen ebenfalls an einem volumenkonstanten Körperplethysmographen der Firma Jaeger aus Würzburg durchgeführt wurden.

Da die Größe der untersuchten gesunden Kinder nur bis 164 cm reichte, konnten bei dieser Lungenfunktionsprüfung nur an 51 Kindern mit CF Bewertungen vorgenommen werden.

33% der Kinder zeigten Werte, die von pathologischer Bedeutung sind, da sie die zweifache Standardabweichung nach oben überschritten. Im Bereich zwischen Mittelwert und der zweifachen Standardabweichung lagen 25% der Werte der Kinder, und 41% der Kinder zeigten Atemwegswiderstände, die gleich oder geringer als der Mittelwert waren.

3.4. Das intrathorakale Gasvolumen

In den Abbildungen 6a und 6b ist die Abhängigkeit der Re-

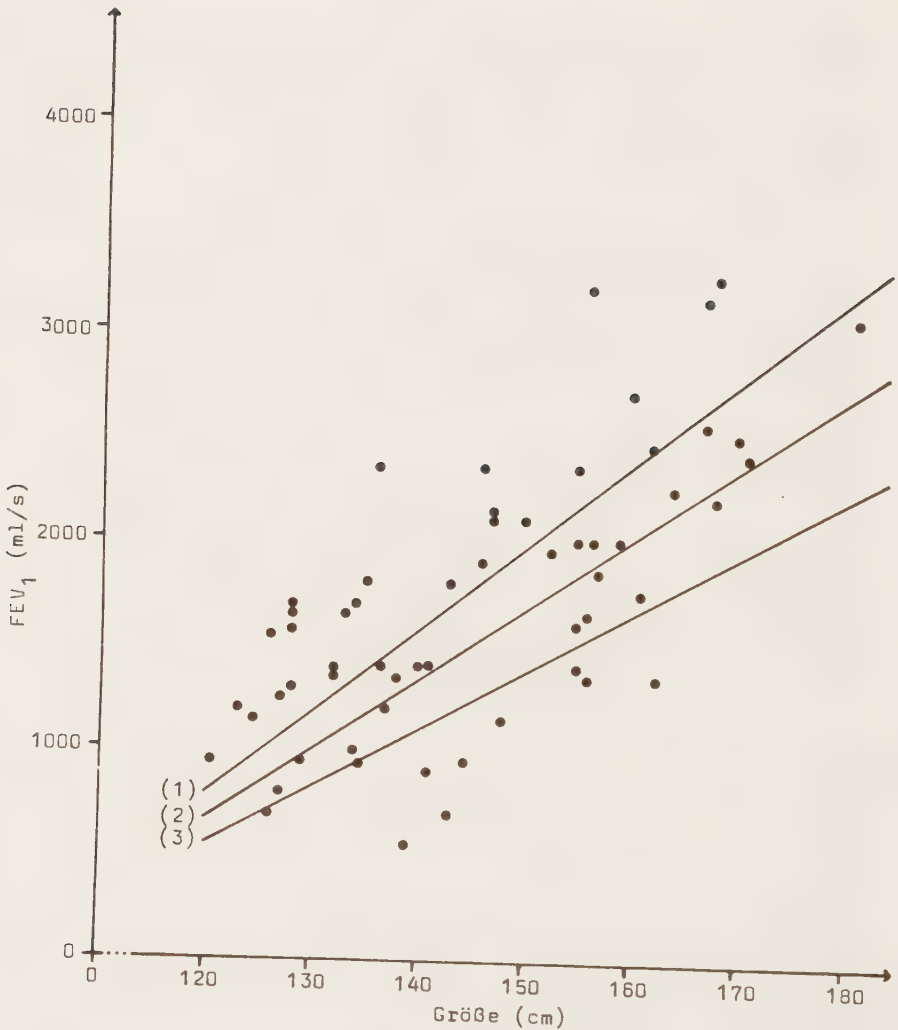


Abb. 4 Abhängigkeit der Einsekundenkapazität (FEV_1) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit cystischer Fibrose.

- (1) — Mindestsollwerte
- (2) — 85% der Mindestsollwerte
- (3) — 70% der Mindestsollwerte

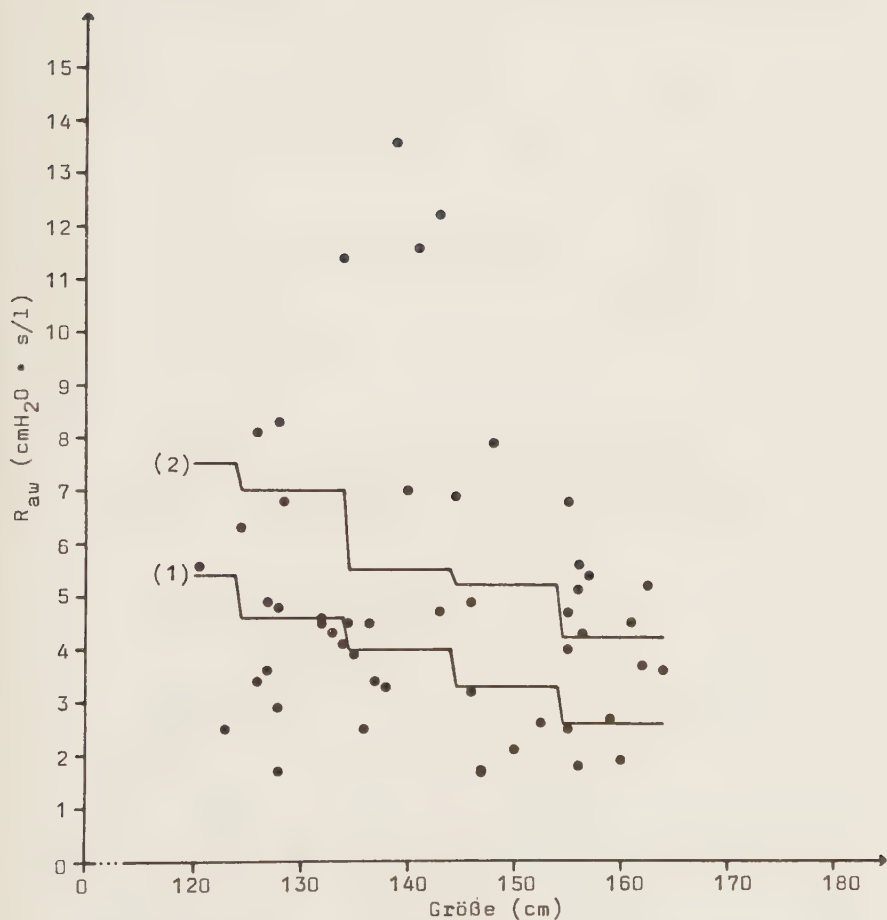


Abb. 5 Abhängigkeit des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit cystischer Fibrose.

- (1) — Mittelwertsollwerte
- (2) — zweifache Standardabweichung der Mittelwertsollwerte (2SD)

sultate des intrathorakalen Gasvolumens von der Körpergröße der Jungen beziehungsweise der Mädchen dargestellt.

Die verwendeten Sollwertformeln von Zapletal et al. (52) lauten für Jungen:

$$\log y = - 2,49154 + 2,65230 \cdot \log x$$

$$SD \log yx = \pm 0,0381$$

und für Mädchen:

$$\log y = - 2,43141 + 2,61492 \cdot \log x$$

$$SD \log yx = \pm 0,0538$$

SD = Standardabweichung

y = IGV (ml)

x = Größe (cm)

Die beiden vorangehenden und alle folgenden logarithmischen Sollwertfunktionsgleichungen wurden für die graphischen Darstellungen in nichtlogarithmische Funktionsgleichungen umgewandelt.

Zapletal et al. (52) haben ihre Untersuchungen ebenfalls mit einem Körperplethysmographen durchgeführt.

71% der untersuchten Jungen hatten Werte oberhalb der zweifachen Standardabweichung, lagen so im pathologischen Bereich. Bei den Mädchen waren es 65%. Zwischen der Standardabweichung und der zweifachen Standardabweichung lagen Werte der Mädchen mit 19%. 14% der Jungen und 16% der Mädchen erbrachten Werte, die sich zwischen dem Mittelsollwert und der Standardabweichung bewegten. Werte, die sich unterhalb des Mittelsollwertes bewegten, wurden bei 14% der Jungen beobachtet.

3.5. Die spezifische Conductance

Aus den Werten des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) und des intra-

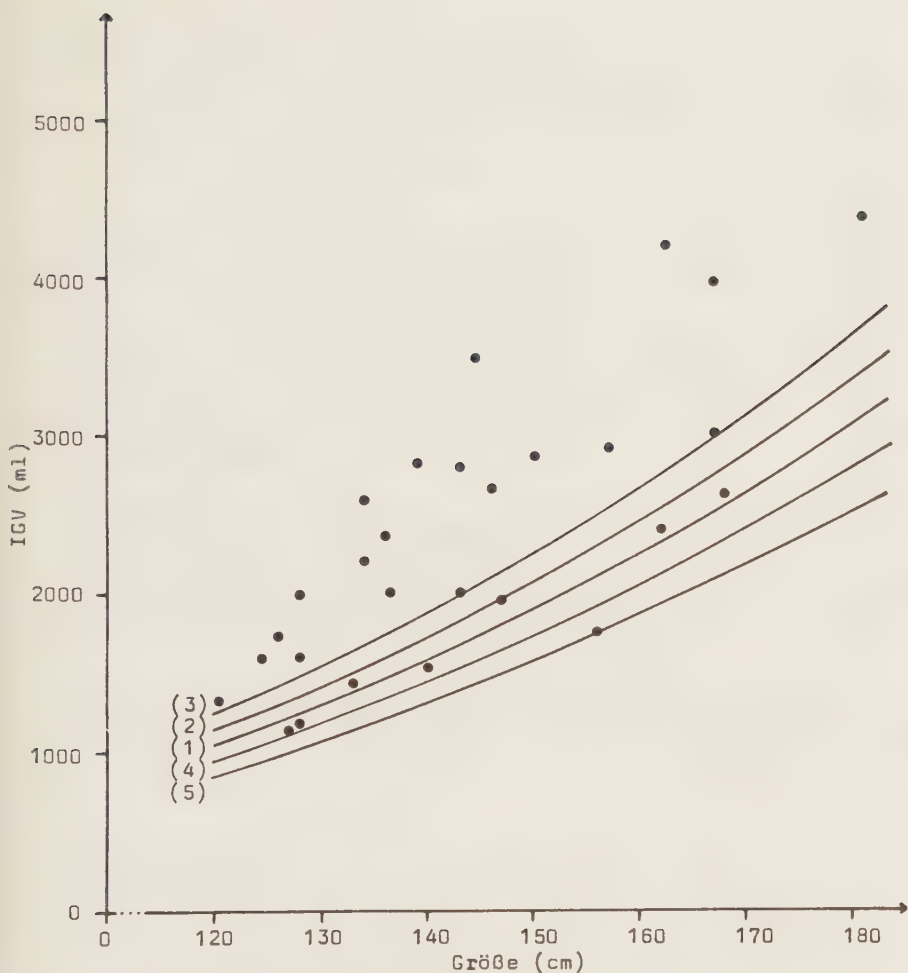


Abb. 6a Abhängigkeit des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) von der Körpergröße bei Jungen mit cystischer Fibrose.

- (1) ——— Mittelsollwerte
- (2) ——— Standardabweichung der Mittelsollwerte (SD)
- (3) ——— zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (2SD)
- (4) ——— negative Standardabweichung der Mittelsollwerte (-SD)
- (5) ——— negative zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (-2SD)

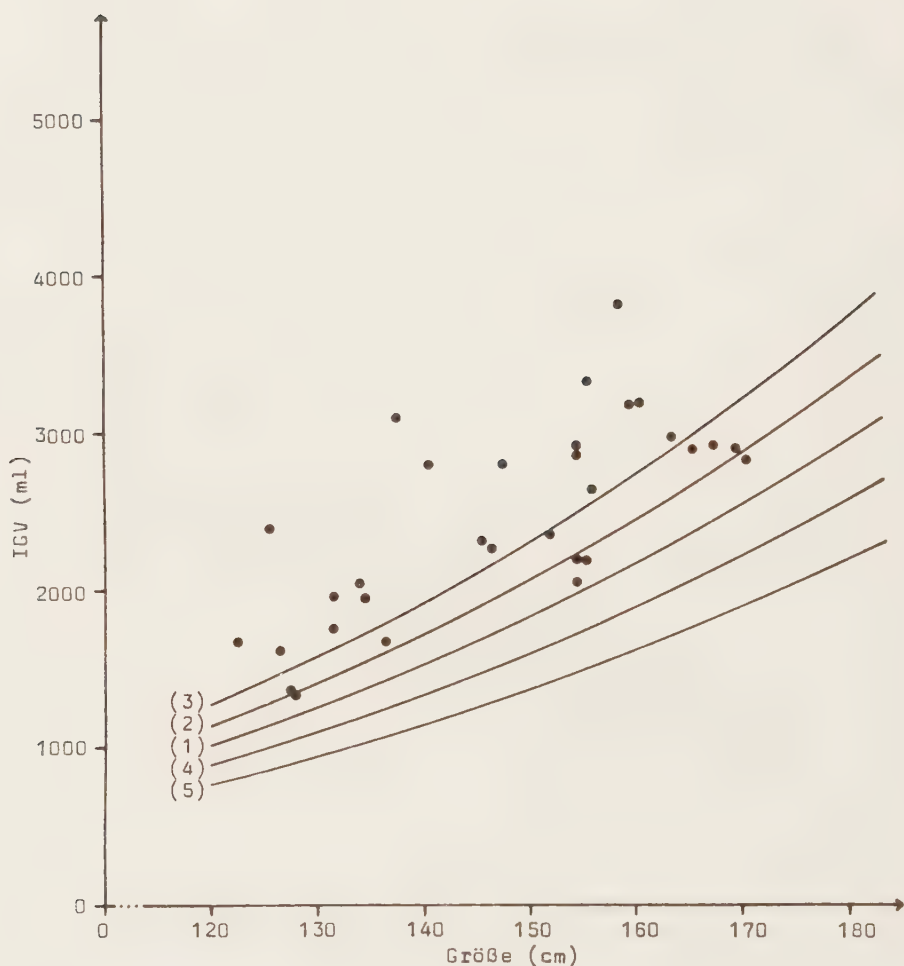


Abb. 6b Abhängigkeit des intrathorakalen Gasvolumens (IGV) von der Körpergröße bei Mädchen mit cystischer Fibrose.

- (1) ——— Mittelsollwerte
- (2) ——— Standardabweichung der Mittelsollwerte (SD)
- (3) ——— zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (2SD)
- (4) ——— negative Standardabweichung der Mittelsollwerte (-SD)
- (5) ——— negative zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (-2SD)

thorakalen Gasvolumens (IGV) wurde die spezifische Conductance (sG_{aw}) ermittelt, die die Leitfähigkeit der Atemwege ($\frac{1}{R_{aw}} = G_{aw}$) pro Einheit Lungenvolumen angibt:

$$sG_{aw} = \frac{1}{R_{aw} \cdot IGV}$$

Die Ergebnisse der Untersuchung wurden mit dem Normalwert nach Zapletal et al. (52) verglichen, der lautet:

$$0,193 \pm 0,044 \quad (1/s/cm \text{ H}_2\text{O})$$

Die ermittelten Werte der spezifischen Conductance wurden, wie in Abbildung 7 aufgezeichnet, den Körpergrößen der einzelnen Kinder zugeordnet. Die Körpergrößen wurden zur Charakterisierung der Kinder verwendet.

Im pathologischen Bereich lagen 42% der Werte der Kinder, da sie die zweifache Standardabweichung unterschritten, 27% lagen innerhalb der zweifachen und der Standardabweichung, 17% innerhalb der Standardabweichung und dem Mittelsollwert; diesen überschritten 13% der Kinder.

3.6. Die Wirkung von Sultanol auf den Atemwegswiderstand, das intrathorakale Gasvolumen und die spezifische Conductance

Die an 16 Kindern geprüfte Wirkung des Bronchodilationsmittels Sultanol soll in den Abbildungen 8, 9 und 10 veranschaulicht werden. Es werden die Ergebnisse für den Atemwegswiderstand, das intrathorakale Gasvolumen und die spezifische Conductance in Prozent der Abweichung vom Mittelsollwert vor und nach dem Inhalieren von Sultanol dargestellt.

Nach dem Wilcoxonschen Paardifferenzentest (19) wurde geprüft, ob die Wirkung signifikant ist. Sie war für den untersuchten Atemwegswiderstand, das intrathorakale Gasvolumen und die spezifische Conductance nicht signifikant.

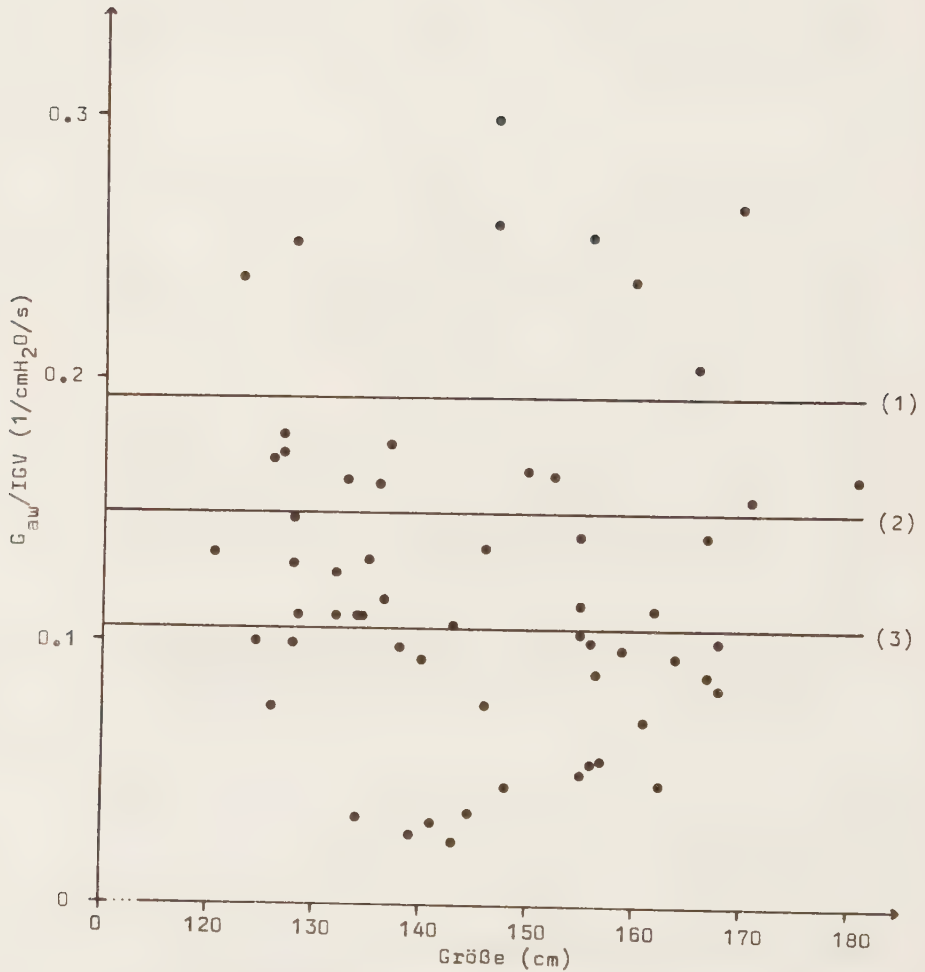


Abb. 7 Ergebnisse der spezifischen Conductance (G_{aw}/IGV), jeweils der Körpergröße der Jungen und Mädchen mit cystischer Fibrose zugeordnet.

- (1) ——— Mittelsollwerte
- (2) ——— Standardabweichung der Mittelsollwerte (SD)
- (3) ——— zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (2SD)

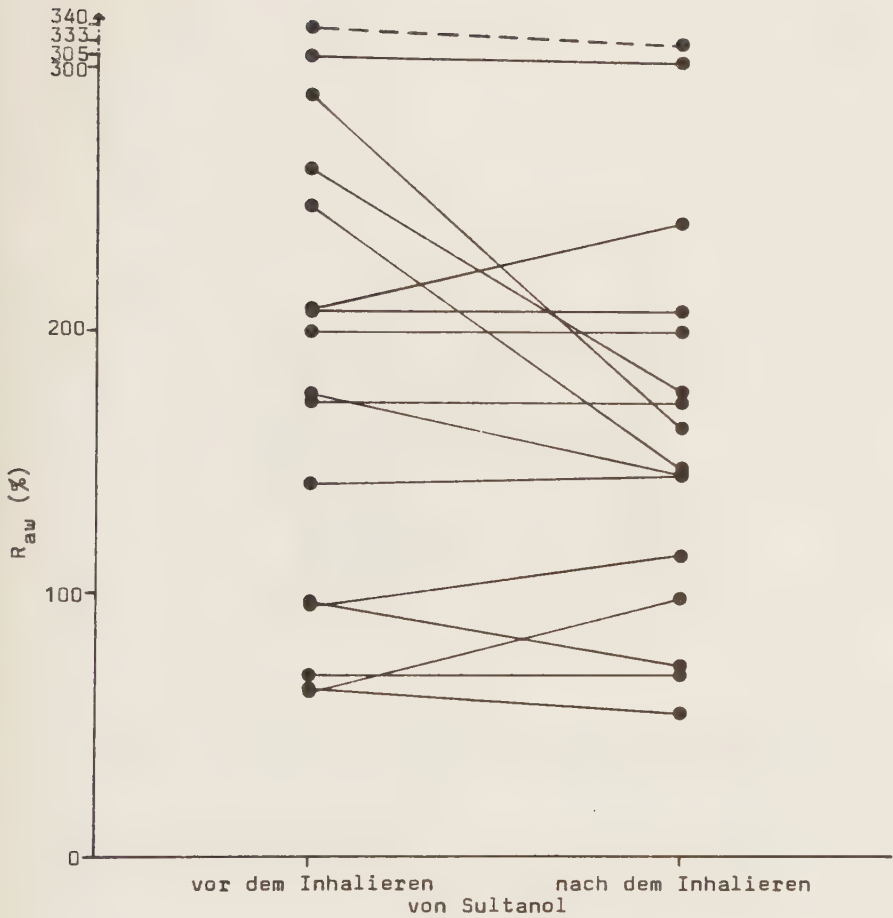


Abb. 8 Der Atemwegswiderstand (R_{aw}), ausgedrückt in Prozent der Abweichung vom Mittelsollwert vor und nach dem Inhalieren von Sultanol bei Kindern mit cystischer Fibrose.

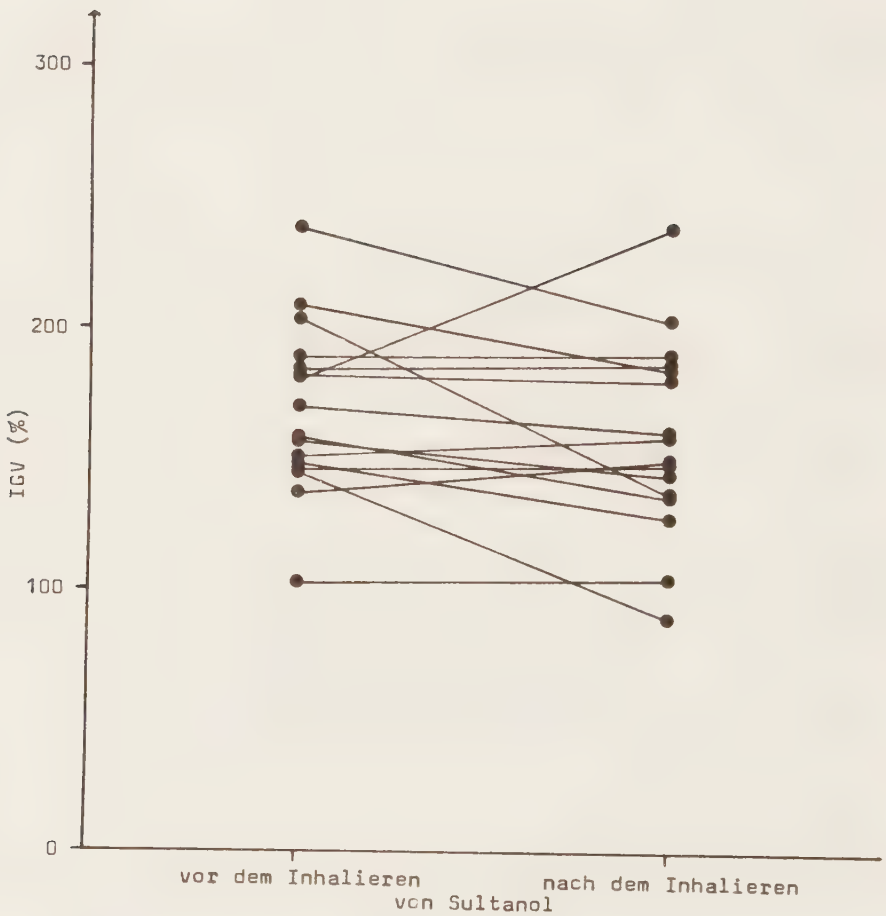


Abb. 9 Das intrathorakale Gasvolumen (IGV), ausgedrückt in Prozent der Abweichung vom Mittelsollwert vor und nach dem Inhalieren von Sultanol bei Kindern mit cystischer Fibrose.

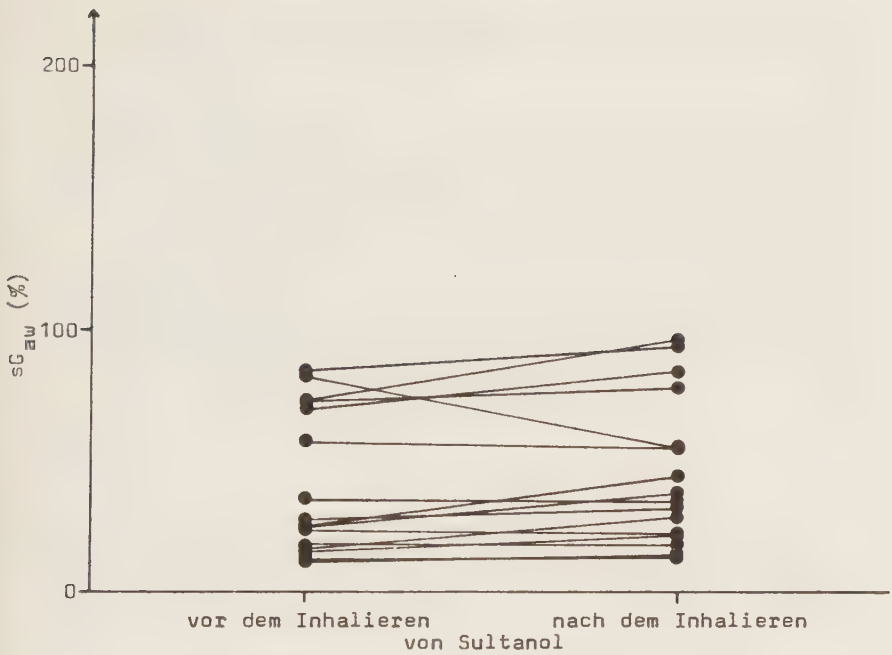


Abb. 10 Die spezifische Conductance (SG_{aw}), ausgedrückt in Prozent der Abweichung vom Mittelsollwert vor und nach dem Inhalieren von Sultanol bei Kindern mit cystischer Fibrose.

Für diese statistische Auswertung und die folgenden wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit p mit $p \leq 0.01$ festgelegt (48).

Wie aus den Abbildungen 8, 9 und 10 zu entnehmen ist, zeigen drei Kinder eine deutliche Verbesserung der Werte der Resistance nach dem Inhalieren von Sultanol. Ebenfalls verbesserten sich deutlich für drei Kinder die Werte des intrathorakalen Gasvolumens, und die spezifische Conductance vergrößerte sich bei zwei Patienten nach dem Inhalieren von Sultanol nennenswert. Jedoch verschlechterte sich bei einem Kind das intrathorakale Gasvolumen auffallend, wie auch bei einem Kind die spezifische Conductance.

3.7. Der maximale expiratorische Fluß

Für die Werte der Fluß-Volumen-Kurve wurden abermals die von Zapletal et al. (52) gewonnenen Normwerte zum Vergleich herangezogen.

Die Gleichungen der Sollwerte lauten für Jungen und Mädchen: für den peak-expiratory-flow (PEF):

$$\log y = - 4,37221 + 2,34275 \cdot \log x$$

$$SD \log yx = \pm 0,0717$$

$y = \text{PEF} \quad (1/s)$

$x = \text{Größe} \quad (cm)$

für den maximalen expiratorischen Fluß bei 75% der Vitalkapazität ($\text{MEF}_{75\%VC}$):

$$\log y = - 4,01648 + 2,15414 \cdot \log x$$

$$SD \log yx = \pm 0,0704$$

$y = \text{MEF}_{75\%VC} \quad (1/s)$

$x = \text{Größe} \quad (cm)$

für den maximalen expiratorischen Fluß bei 50% der Vitalkapazität ($\text{MEF}_{50\%VC}$):

$$\log y = - 4,21684 + 2,17719 \cdot \log x$$

$$SD \log yx = \pm 0,0689$$

$$y = MEF_{50\%VC} \quad (l/s)$$

$$x = \text{Größe} \quad (cm)$$

für den maximalen expiratorischen Fluß bei 25% der Vitalkapazität ($MEF_{25\%VC}$):

$$\log y = - 4,58082 + 2,21169 \cdot \log x$$

$$SD \log yx = \pm 0,0874$$

$$y = MEF_{25\%VC} \quad (l/s)$$

$$x = \text{Größe} \quad (cm)$$

für den mittleren maximalen expiratorischen Fluß von 25% bis 75% der Vitalkapazität ($MMEF_{25\%-75\%VC}$):

$$\log y = - 4,66511 + 2,35880 \cdot \log x$$

$$SD \log yx = \pm 0,0746$$

$$y = MMEF_{25\%-75\%VC} \quad (l/s)$$

$$x = \text{Größe} \quad (cm)$$

Es wurden die Ergebnisse der Atemflußgeschwindigkeiten an 58 Kindern ermittelt, bei einem Mädchen lag keine auswertbare Fluß-Volumen-Kurve vor.

3.7.1. Der peak-expiratory-flow

Abbildung 11 zeigt die gewonnenen Werte des PEF in Abhängigkeit von der Körpergröße der Kinder.

31% der Patienten hatten Werte, die niedriger als die zweifache Standardabweichung waren, sich im pathologischen Feld befanden. 26% lagen zwischen der Standardabweichung und der zweifachen Standardabweichung und 43% lagen über der Standardabweichung.

3.7.2. Der maximale expiratorische Fluß bei 75% der Vitalkapazität

Bei einem Volumen, das noch 75% der Vitalkapazität ausmacht,

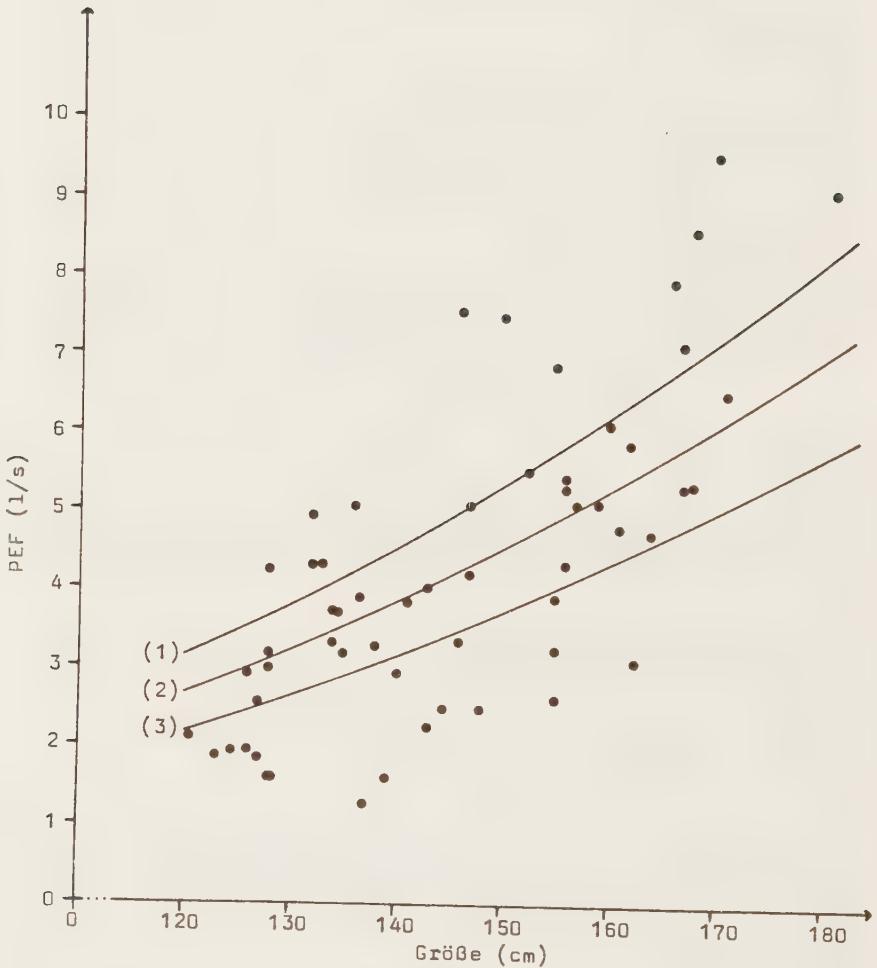


Abb. 11 Abhängigkeit der Höchstaussatmungsgeschwindigkeit (PEF) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit cystischer Fibrose.

- (1) — Mittel Sollwerte
- (2) — Standardabweichung der Mittel Sollwerte (SD)
- (3) — zweifache Standardabweichung der Mittel Sollwerte (2SD)

Abbildung 12 stellt die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Körpergröße der Jungen und Mädchen dar, hatten 33% der Kinder Atemgeschwindigkeitswerte, die im pathologischen Bereich lagen, also die zweifache Standardabweichung unterschritten, 24% der Kinder zeigten Werte im Bereich zwischen Standardabweichung und zweifacher Standardabweichung bzw. waren gleich dieser, und 43% der Kinder hatten Werte, die größer als die Standardabweichung waren.

3.7.3. Der maximale expiratorische Fluß bei 50% der Vitalkapazität

Der Flow bei 50% der Vitalkapazität zeigte Werte, die in Abbildung 13 in Abhängigkeit von der Körpergröße der Kinder dargestellt sind.

Auch hier fielen die Ergebnisse von etwa einem Drittel der Kinder, 38%, unterhalb die zweifache Standardabweichung, 16% der Werte lagen zwischen der Standardabweichung und der zweifachen Standardabweichung und 46% lagen im Bereich oberhalb der Standardabweichung.

3.7.4. Der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität

Gegen Ende der Expiration bei 25% der Vitalkapazität zeigten 40% der Kinder Resultate, die die Grenze der zweifachen Standardabweichung unterschritten hatten. 10% lagen im Bereich zwischen der Standardabweichung und der zweifachen Standardabweichung und 50% lagen oberhalb der Standardabweichung. Abbildung 14 zeigt die Meßergebnisse in Abhängigkeit von der Körpergröße der CF-Patienten.

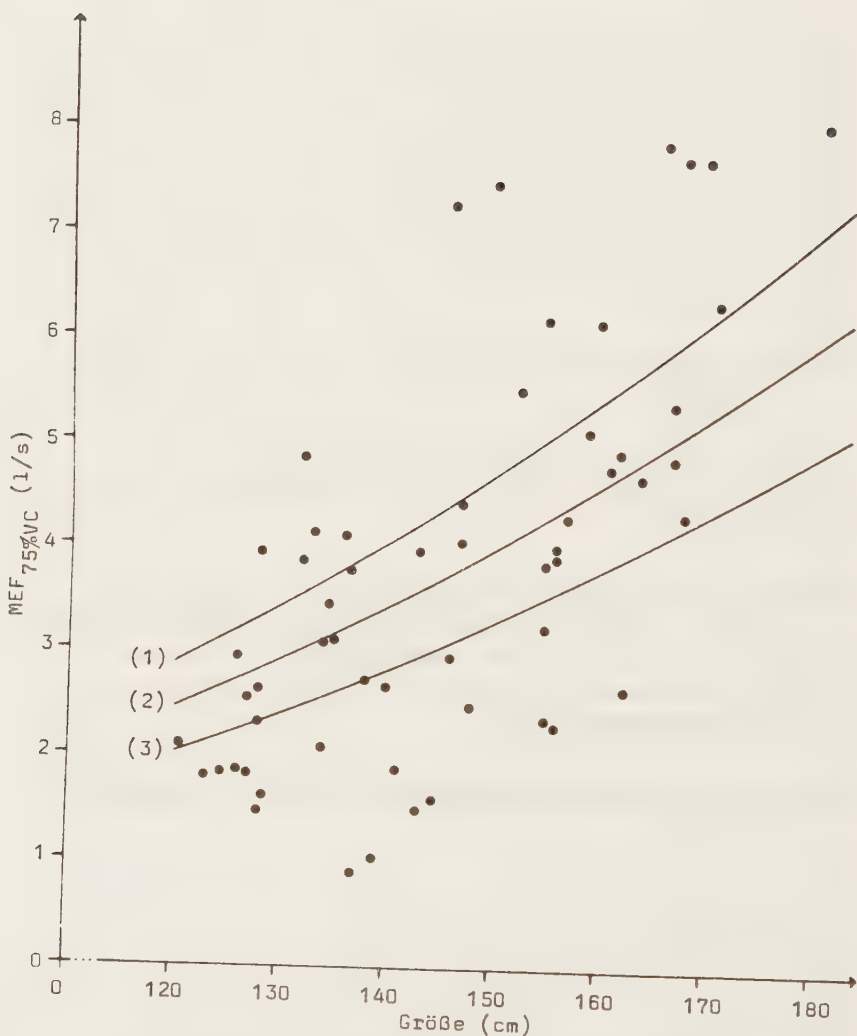


Abb. 12 Abhängigkeit des maximalen expiratorischen Flusses bei 75% der Vitalkapazität ($MEF_{75\%VC}$) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit Cystischer Fibrose.

- (1) ——— Mittelsollwerte
- (2) ——— Standardabweichung der Mittelsollwerte (SD)
- (3) ——— zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (2SD)

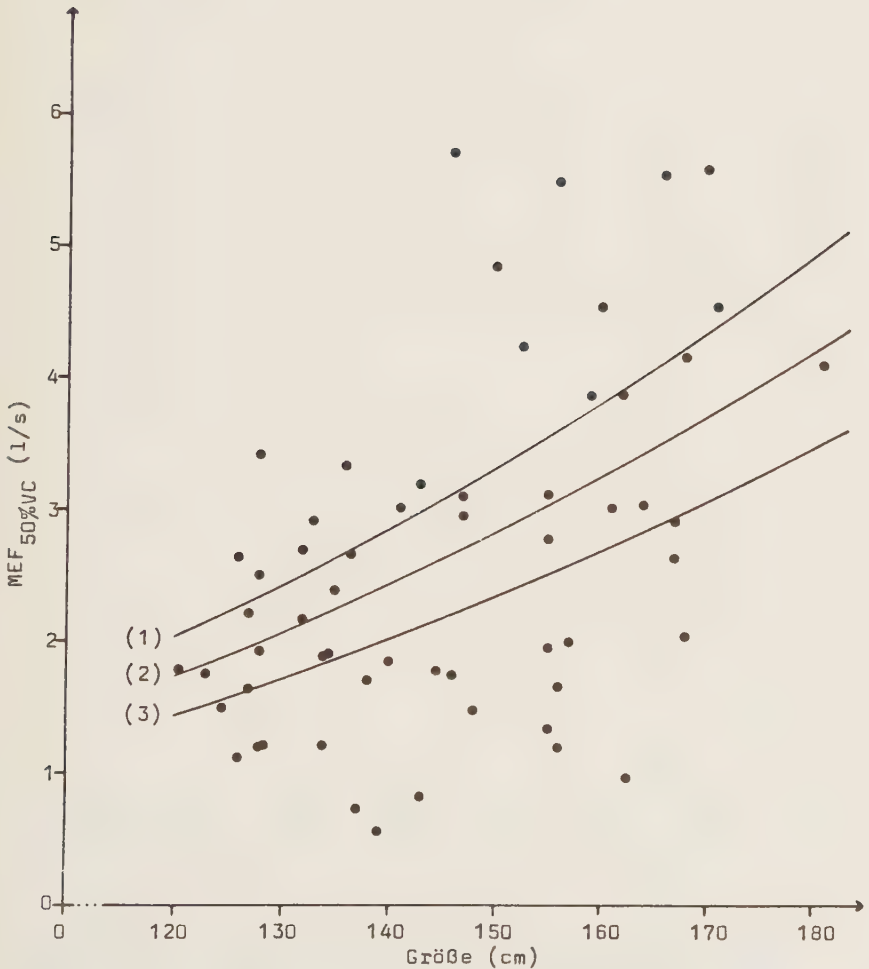


Abb. 13 Abhängigkeit des maximalen expiratorischen Flusses bei 50% der Vitalkapazität ($MEF_{50\%VC}$) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit cystischer Fibrose.

- (1) ——— Mittelsollwerte
- (2) ——— Standardabweichung der Mittelsollwerte (SD)
- (3) ——— zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (2SD)

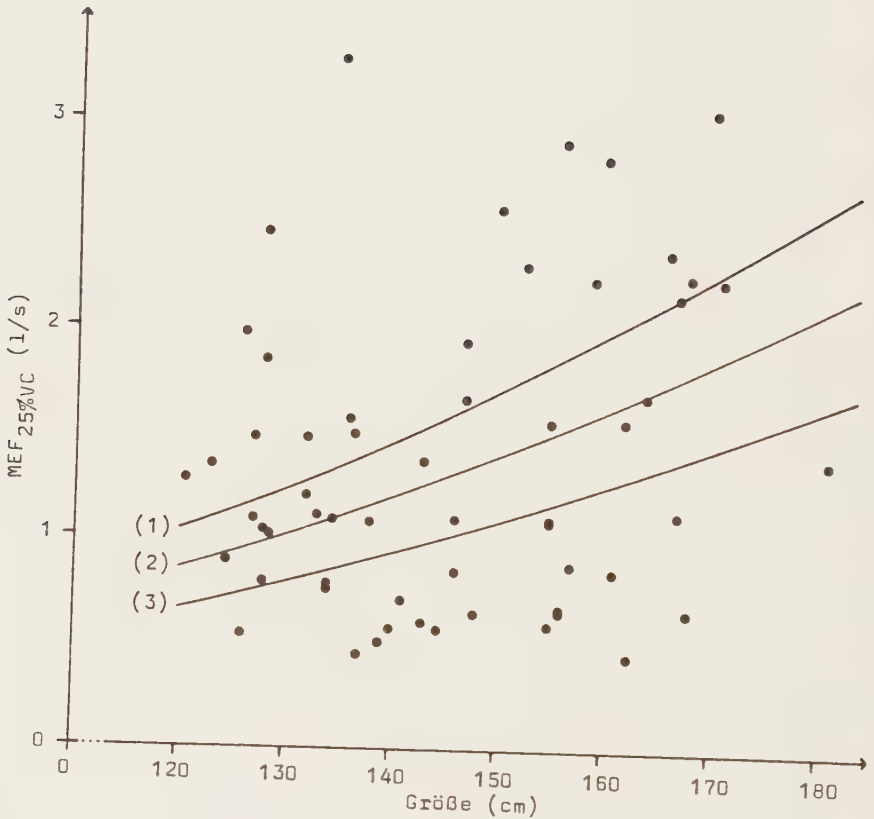


Abb. 14 Abhängigkeit des maximalen expiratorischen Flusses bei 25% der Vitalkapazität ($MEF_{25\%VC}$) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit Cystischer Fibrose.

- (1) ——— Mittelsollwerte
- (2) ——— Standardabweichung der Mittelsollwerte (SD)
- (3) ——— zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (2SD)

3.7.5. Der mittlere maximale expiratorische Fluß von 25% bis 75% der Vitalkapazität

Der mittlere maximale expiratorische Fluß von 25% bis 75% der Vitalkapazität brachte bei 31% der Patienten Ergebnisse, die im pathologischen Bereich, unter der zweifachen Standardabweichung lagen. Zwischen den Standardabweichungen, bzw. gleich der zweifachen Standardabweichung, waren die Werte von 10% der Patienten und 59% lagen oberhalb der Standardabweichung. Die Resultate sind in Abbildung 15 in Abhängigkeit von der jeweiligen Körpergröße der Kinder dargestellt.

3.8. Die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid

Die Resultate der Diffusionskapazität der Lunge für CO (D_LCO) wurde mit den Sollwertformeln nach Hilpert verglichen, die aus dem Aachener Tagungsbericht (44) stammen. Für Jungen gilt:

$$\log (D_LCO) = 0,0073 \cdot \text{Länge (cm)} + 0,0097 \cdot \text{Alter} + 0,101 \quad (\text{ml/min/mmHg})$$

und für Mädchen:

$$\log (D_LCO) = 0,0054 \cdot \text{Länge (cm)} + 0,0228 \cdot \text{Alter} + 0,108 \quad (\text{ml/min/mmHg})$$

Bei dieser Untersuchung der Lungendiffusionskapazität nahmen auch zwei Jungen und ein Mädchen teil, die älter als 18 Jahre waren. Hier wurde die Normalwertformel aus dem Aachener Tagungsbericht (44) nach Hilpert für Erwachsene verwendet, die für Männer lautet:

$$\log (D_LCO) = 0,0043 \cdot \text{Länge (cm)} - 0,0043 \cdot \text{Alter} + 0,948 \quad (\text{ml/min/mmHg})$$

und für Frauen:

$$\log (D_LCO) = 0,0042 \cdot \text{Länge (cm)} - 0,0031 \cdot \text{Alter} + 0,820 \quad (\text{ml/min/mmHg})$$

Abbildung 16 zeigt die Ergebnisse, die in Prozent der Mit-

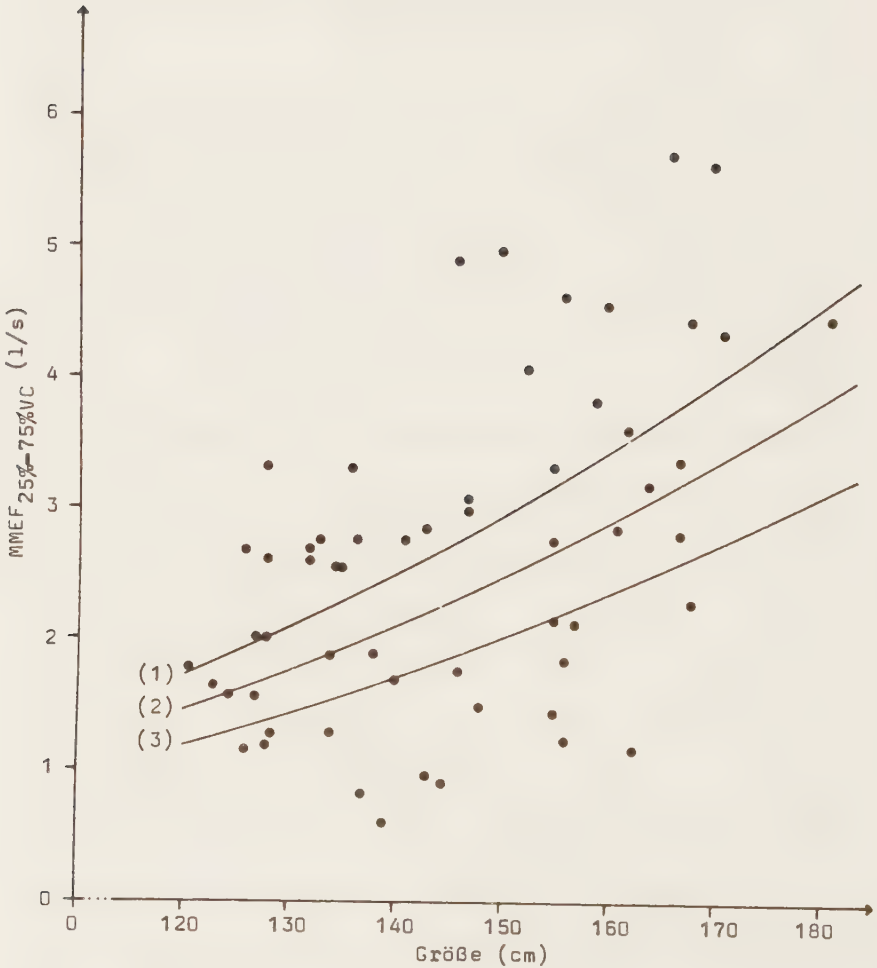


Abb. 15 Abhängigkeit des mittleren maximalen expiratorischen Flusses im Bereich von 25% bis 75% der Vitalkapazität (MMEF_{25%-75%VC}) von der Körpergröße bei Jungen und Mädchen mit cystischer Fibrose.

- (1) ——— Mittelsollwerte
- (2) ——— Standardabweichung der Mittelsollwerte (SD)
- (3) ——— zweifache Standardabweichung der Mittelsollwerte (2SD)

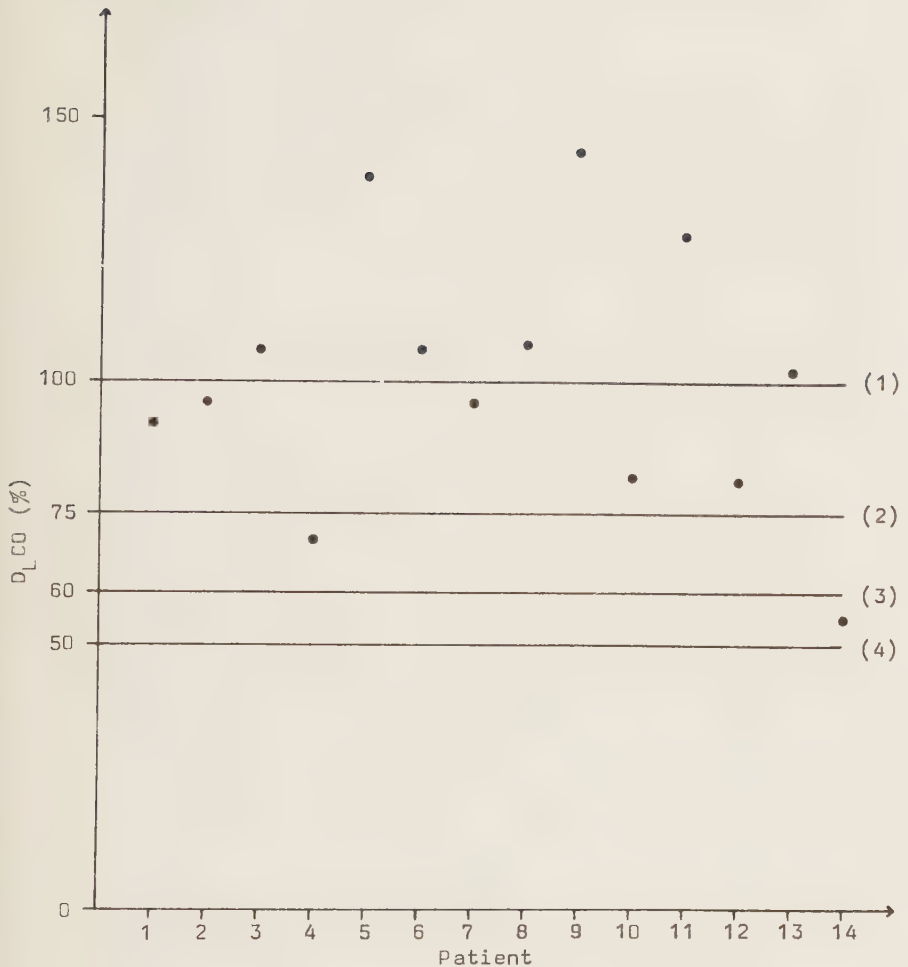


Abb. 16 Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid (D_{LCO}), ausgedrückt in Prozent der Mittelsollwerte der einzelnen Patienten mit cystischer Fibrose.

- (1) — Mittelsollwerte
- (2) — 75% der Mittelsollwerte
- (3) — 60% der Mittelsollwerte
- (4) — 50% der Mittelsollwerte

tellsollwerte ausgedrückt sind für die einzelnen Patienten.

Alle Werte der acht Mädchen lagen im Normalbereich, der im Aachener Tagungsbericht als der Wertbereich definiert ist, der bis zu 75% der Mittelsollwerte ausmacht. Für eine leichte Einschränkung wurde dort der Bereich von weniger als 75% bis 60%, als mittlere Einschränkung jener weniger 60% bis 50% und als schwere Einschränkung jener unter 50% der Mittelsollwerte festgelegt.

Vier der sechs Jungen, das sind 67%, hatten normale Werte, ein Junge, 17%, zeigte eine leichte Einschränkung, und das Ergebnis eines Jungen, ebenfalls 17%, fiel in den Bereich der mittleren Einschränkung.

3.9. Vergleich der Ergebnisse der Lungenfunktionstests

Der größte Prozentsatz der untersuchten Kinder zeigte pathologische Werte für das intrathorakale Gasvolumen (71% der Jungen, 65% der Mädchen). Es folgten die spezifische Conductance (42%), der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität (40%) und weiter der maximale expiratorische Fluß bei 50% der Vitalkapazität (38%). Die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid erwies sich als der Lungenfunktionstest mit dem geringsten Prozentsatz der im pathologischen Bereich liegenden Werte (17%).

Es sei erwähnt, daß für die Werte der Vitalkapazität, der Einsekundenkapazität und der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid jene als pathologisch betrachtet wurden, welche in die Bereiche mittlerer und schwerer Einschränkungen fielen, wie sie im Aachener Tagungsbericht (44) abgegrenzt wurden.

4. Beziehung des intrathorakalen Gasvolumens zur Beweglichkeit des Brustkorbes

An 51 Kindern wurde die Beweglichkeit des Brustkorbes im Zeitraum der Lungenfunktionsprüfungen ausgewertet. In Höhe des Processus xyphoideus wurde der Brustumfang nach maximaler Inspiration und nach maximaler Expiration gemessen. Der Differenzbetrag beider Werte wurde in Prozent des jeweiligen Ruhebrustumfangwertes am Ende einer normalen Expiration ausgedrückt. Es wurde geprüft, ob zwischen dem intrathorakalen Gasvolumen und der Beweglichkeit des Brustkorbes eine lineare Abhängigkeit bestehe. In Abbildung 17 sind die Werte des intrathorakalen Gasvolumens, die in Prozent der Abweichung vom Mittelsollwert ausgedrückt wurden, in Beziehung zur Beweglichkeit des Brustkorbes der Kinder gesetzt. Die graphische Darstellung enthält die Anzahl n der geprüften Kinder, die Regressionsgleichung, den Korrelationsfaktor r und die Irrtumswahrscheinlichkeit p .

Die Korrelation zwischen dem intrathorakalen Gasvolumen und der Beweglichkeit des Brustkorbes erwies sich als nicht signifikant.

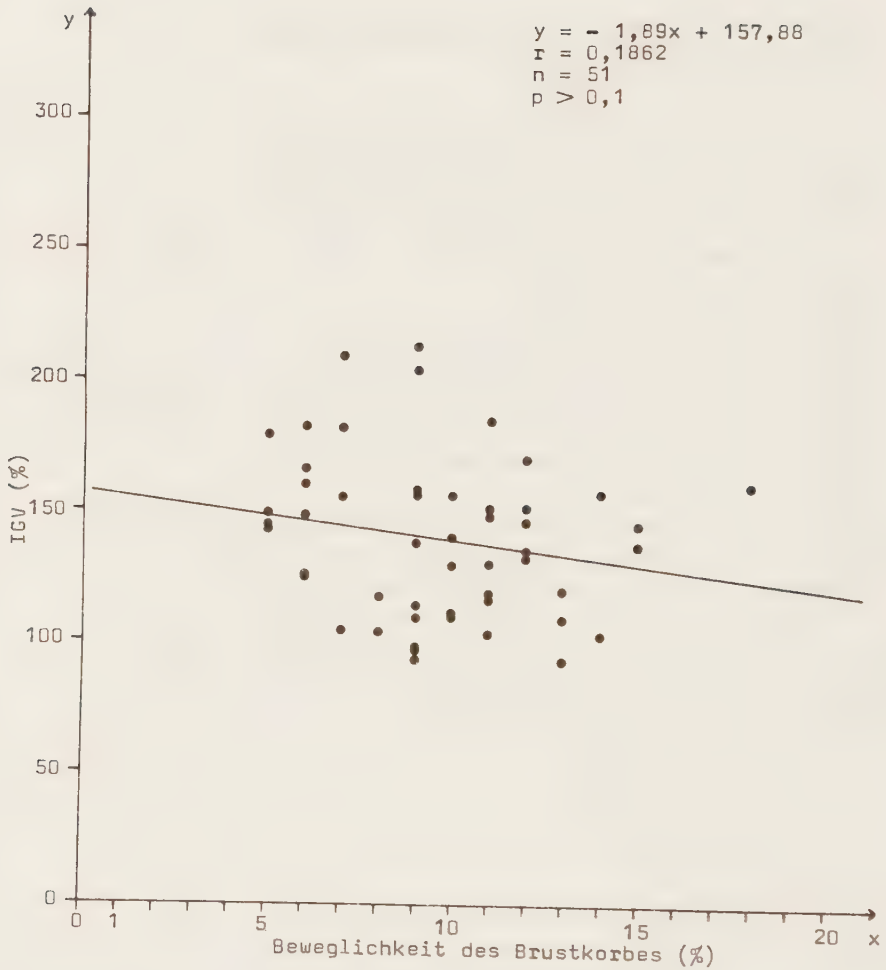


Abb. 17 Beziehung des intrathorakalen Gasvolumens (IGV), ausgedrückt in Prozent der Abweichung vom Mittelsollwert zur Beweglichkeit des Brustkorbes, ausgedrückt in Prozent, die der Differenzbetrag der Brustumfangswerte nach maximaler Inspiration und maximaler Expiration zum jeweiligen Ruhebrustumfangswert ausmacht.

5. Vergleich der verschiedenen Lungenfunktionsparameter mit dem klinischen Score nach Shwachman und Kulczycki und dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman

In den Tabellen 2 und 3 sind die Korrelationen zwischen den geprüften Lungenfunktionsparametern und dem klinischen Score nach Shwachman und Kulczycki und dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman in der Reihenfolge ihres Korrelationsgrades zusammengestellt.

Die Tabellen enthalten jeweils die Anzahl der Bestimmungen n , den linearen Korrelationskoeffizienten r der Regressionsgleichung und die Irrtumswahrscheinlichkeit p der in Korrelation zum klinischen Score beziehungsweise zum Röntgen-Score gesetzten Lungenfunktionstests.

Die Beziehung der Lungendiffusionskapazität für CO stellte sich sowohl zum klinischen Score als auch zum Röntgen-Score als nicht signifikant heraus. Ebenfalls nicht signifikant zeigten sich die Korrelationen des PEF und des maximalen expiratorischen Flusses bei 75% der Vitalkapazität zum Röntgen-Score.

Am besten korrelierten mit dem klinischen Score die Lungenfunktionsparameter des intrathorakalen Gasvolumens, des Atemwegswiderstandes und der Einsekundenkapazität.

Beim Vergleich der einzelnen geprüften Lungenfunktionstests mit dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman wurde der Atemwegswiderstand als der am stärksten mit dem Röntgen-Score korrelierende Parameter ermittelt. An zweiter Stelle lag die Einsekundenkapazität und an dritter der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität.

Tabelle 2 Korrelationen zwischen Lungenfunktionstests und dem klinischen Score nach Schwachman und Kulczycki in der Reihenfolge ihres Korrelationsgrades

Test	Anzahl der Bestimmungen (n)	Korrelationsfaktor (r)	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
IGV	58	- 0.6071	< 0.001
R _{aw}	51	- 0.5813	< 0.001
FEV ₁	58	+ 0.5571	< 0.001
G _{aw} /IGV	58	+ 0.5436	< 0.001
VC	58	+ 0.4688	< 0.001
MEF _{50%VC}	57	+ 0.4686	< 0.001
MEF _{25%VC}	57	+ 0.4670	< 0.001
MMEF _{25%-75%VC}	57	+ 0.4401	< 0.001
MEF _{75%VC}	57	+ 0.4073	< 0.01
PEF	57	+ 0.3444	< 0.01
D _L CO	13	+ 0.3560	> 0.01
		nicht signifikant	

Tabelle 3 Korrelationen zwischen Lungenfunktionstests und dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman in der Reihenfolge ihres Korrelationsgrades

Test	Anzahl der Bestimmungen (n)	Korrelationsfaktor (r)	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
R _{aw}	51	+ 0.5780	< 0.001
FEV ₁	59	- 0.5411	< 0.001
MEF _{25%VC}	58	- 0.5396	< 0.001
G _{aw} /IGV	59	- 0.4957	< 0.001
IGV	59	+ 0.4169	< 0.01
MEF _{50%VC}	58	- 0.3876	< 0.01
MMEF _{25%-75%VC}	58	- 0.3537	< 0.01
VC	59	- 0.3379	< 0.01
MEF _{75%VC}	58	- 0,1368	> 0.01
		nicht signifikant	
PEF	58	- 0.0536	> 0.01
		nicht signifikant	
D _L CO	14	- 0.3345	> 0.01
		nicht signifikant	

6. Diskussion

Die Kinder bemühten sich bei der Untersuchung um optimale Mitarbeit. Eine maximale Anstrengung der Kinder wurde noch durch eine intensive sprachliche Führung durch die Testabläufe gefördert.

Die Ergebnisse der ersten Messung, der Vitalkapazität, zeigten bei der Mehrheit der Kinder nur eine leichte Einschränkung. Da die Abnahme der Vitalkapazität ein indirektes Zeichen für das Vorliegen einer pulmonalen oder extrapulmonalen restriktiven Störung ist, also einer Einschränkung entweder der Ausdehnungsfähigkeit der Lunge oder der maximalen Erweiterungsfähigkeit des Thorax oder beider, kann hier festgestellt werden, daß bei den meisten Kindern nur geringe restriktive Veränderungen zu beobachten sind (35).

Bei der Einsekundenkapazität, die Aussagen über obstruktive Veränderungen der größeren Luftwege macht, zeigten 32% der Kinder mittlere bis schwere Einschränkungen. Für letztere scheint der Lungenbefall schon weit fortgeschritten zu sein, so daß sich die schwere in- und expiratorische Obstruktion der kleinen Atemwege (39) auf die zuleitenden ausgeweitet hat. Das Kind mit ausgeprägter obstruktiver Lungenveränderung erreicht beim Einatmen ein kleineres Luftvolumen, was einem kleineren Luftvolumen in der ersten Sekunde der Ausatmung entspricht (18). Durch die Obstruktion erfolgt auch die Ausatmung über einen erhöhten Atemwegswiderstand, was eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft bewirkt und damit auch ein vermindertes Luftvolumen in der ersten Sekunde der Ausatmung.

Die Werte des Atemwegswiderstandes geben ebenfalls Auskunft über obstruktive Veränderungen der zuleitenden Atemwege,

weniger der peripheren Atemwege. Nur ein Zehntel des gesamten Atemwegswiderstandes geht auf diese Region zurück (49). Die Ergebnisse des Atemwegswiderstandes lagen auch hier bei einem Drittel der Kinder in pathologischen Bereichen. Bei zwei Dritteln der Kinder scheinen dagegen die zuleitenden Atemwege nicht obstruktiv verändert zu sein.

Für das intrathorakale Gasvolumen ergaben sich bei zwei Dritteln der Jungen und Mädchen erhöhte Werte, die in pathologischen Bereichen lagen. Wie auch bei Beier et al. (1) fand sich in dieser Studie kein erniedrigter Wert für das intrathorakale Gasvolumen. Seine Zunahme kann auf "gefangene Luft", sogenannte "trapped air" zurückgeführt werden, die sich distal bronchialer Stenosen sammelt; sie kann aber auch auf einen emphysematösen Umbau der Lunge hinweisen. Oft sind Obstruktion und Emphysem vergesellschaftet und so bestimmen beide pathogenetischen Faktoren das erhöhte intrathorakale Gasvolumen (36).

Bei der CF werden vor allem die kleinen Bronchien und Bronchioli durch Schleimpfropfen verstopft, was durch einen Ventilmechanismus in den folgenden Gewebsbezirken zur Überblähung führt (2).

Das klassische destruktive Emphysem ist jedoch bei der CF weniger verbreitet als "gefesselte" Luft und Erweiterung der peripheren Atemwege ohne Zerstörung der Alveolarsepten (50). Es kommt zwar bei älteren Patienten mit CF häufiger vor als bei jüngeren, macht aber meist weniger als 10% des gesamten Lungenparenchyms aus (10). Anhand der Werte des elastischen Rückstoßes der Lunge konnten Landau et al. (24) zeigen, daß bei Kindern mit CF das destruktive Emphysem keine unbedingte Folgerung einer ständigen Überblähung sein muß.

Bei der Messung des intrathorakalen Gasvolumens, die im Gegensatz zur Messung des funktionellen Residualvolumens mit der Heliumverdünnungsmethode auch das Gas der Lunge und des Thorax miteinbezieht, das nicht in Kommunikation mit den offenen Luftwegen steht, wird auch die Luftmenge des Verdauungstraktes im Bereich des Abdomens mitgemessen, die jedoch nur eine geringe Menge ausmacht. Nach einer Untersuchung von Du Bois et al. (9) erreicht sie einen Mittelwert von 166 ml. In dieser Studie von 1955 wurde auch geprüft, inwieweit größere Volumina der Gase des Abdomens Einfluß auf den Wert des intrathorakalen Gases haben. Die Ergebnisse zeigten, daß sich das kompressible Gasvolumen durch Hinzufügen größerer Mengen von Gas in den Magen und das Kolon nicht veränderte. Der Wirkungsmechanismus konnte nicht eindeutig geklärt werden.

Bei der Messung des intrathorakalen Gasvolumens besteht jedoch die Gefahr der Überschätzung der Werte, wobei der Grad der Überschätzung von zwei Faktoren entscheidend abhängig ist:

1. vom Grad der Atemwegsobstruktion und
2. von der Nachgiebigkeit der extrathorakalen Luftwege.

Rodenstein et al. (33) stellten fest, daß bei obstruktiven Störungen durch den Druck gegen ein verschlossenes Mundstück die nachgiebigen extrathorakalen Luftwege ihr Volumen ändern. Dadurch entsteht ein Luftstrom zwischen Alveolen und Mund und dadurch wiederum ein Verlust des Druckes oberhalb der obstruktiven Stelle. Da bei der Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens mit dem Körperplethysmographen der Munddruck als Repräsentant des Alveolardruckes gemessen wird, was im Normalfall gilt, wird bei obstruktiven Veränderungen der Munddruck geringer als der Alveolardruck. Dies führt zu einer Überschätzung des intrathorakalen Gasvolumens und auch zu einer Unterbewertung des Atemwegswider-

standes, der ja auch über den Munddruck berechnet wird.

Dieser Fehlerquelle kann ausgewichen werden, wenn die Werte des Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens in der spezifischen Conductance, der spezifischen Leitfähigkeit der Atemwege, ausgedrückt werden. Jedoch zieht die spezifische Conductance das Wachstum der Lunge nicht in Betracht. Bei Kindern ist die Leitfähigkeit der Atemwege, die Conductance ($\frac{1}{R_{aw}}$) nicht nur vom Lungenvolumen abhängig, sondern auch von den Wachstumsmerkmalen der Lunge (49). 42% der untersuchten Patienten zeigten Werte der spezifischen Conductance, die in pathologischen Gebieten lagen. In einer Untersuchung von Zapletal et al. (52) waren es über zwei Drittel der 28 geprüften Kinder mit CF.

Zur Erkennung obstruktiver Veränderungen, sowohl der zentralen als auch der peripheren Atemwege, dient die Messung des maximalen expiratorischen Flusses. Im ersten Teil der Fluß-Volumen-Kurve, der von 100% der Vitalkapazität bis zu 75% - 80% der Vitalkapazität reicht (13), sinkt der maximale expiratorische Fluß, wenn die zuleitenden Atemwege obstruktive Veränderungen zeigen. Der peak-expiratory-flow ist dann niedriger als normal.

Am Ergebnis der getesteten Kinder läßt sich wieder erkennen, daß die Funktion der großen Atemwege weniger stark eingeschränkt ist, denn zwei Drittel der Kinder hatten für den peak-expiratory-flow im Normbereich liegende Werte. So ist der PEF ein insensitiver Indikator für Abnormitäten der Lunge bei Kindern mit CF, was auch Neuburger et al. (29) an ihrem an CF erkrankten Patientengut feststellten.

Der zweite Teil der Kurve ist am meisten vom Zustand der kleinen und peripheren Atemwege beeinflusst; denn die Abnahme der maximalen expiratorischen Flußrate gegen Ende der

forcierten Vitalkapazität reflektiert einen wachsenden Widerstand in den kleinen, peripheren Atemwegen (23). In dieser Studie befand sich der größte Prozentsatz, nämlich 40% der Kinder, mit dem Flow bei 25% der Vitalkapazität im pathologischen Bereich. Auch bei Zapletal et al. (52) waren die Werte des maximalen expiratorischen Flusses am häufigsten pathologisch, die auf dem niedrigen Volumenniveau von 25% der Vitalkapazität bestimmt wurden.

Der Beginn der Atemwegsobstruktion liegt bei der CF in den kleineren Atemwegen (24). Erst wenn sie sich ausweitet, werden auch die Lungenfunktionstests abnorme Werte zeigen, die obstruktive Veränderungen der größeren Atemwege aufdecken.

In der vorliegenden Studie mag der Grund für die meisten pathologischen Werte des Flows bei 25% der Vitalkapazität vielleicht daran liegen, daß sich in diesem untersuchten Kollektiv ein hoher Prozentsatz der Patienten in relativ gutem klinischen Zustand befand.

Es scheint die Prüfung des maximalen expiratorischen Flusses bei 25% der Vitalkapazität ein sensitiver Test zu sein, um frühe obstruktive Veränderungen der Lunge bei Kindern mit CF zu erkennen.

Jedoch muß einschränkend erwähnt werden, daß dieser nicht kraftabhängige Wert einer größeren Variabilität innerhalb eines Patienten ausgesetzt ist. Aus einer Studie von Cochrane et al. (7) geht hervor, daß kraftabhängige Lungenfunktionstests, wie die forcierte Vitalkapazität oder die Einsekundenkapazität besser reproduzierbar sind, als kraftunabhängige, wie der Flow bei 50% oder 25% der Vitalkapazität. Nickerson et al. (30) stellten fest, daß sich die Variabilität der Werte der Fluß-Volumen-Kurve mit Ausnahme des PEF bei einem Kind mit CF noch vergrößert, was die Auto-

ren der durch die Krankheit bedingten Veränderlichkeit der Atemwegsmechanik zuschreiben.

Die Variabilität der Werte der Fluß-Volumen-Kurve für einen Patienten ist noch auf folgende Ursachen zurückzuführen, die bei Knudson et al. (22) beschrieben werden: das inspiratorische Volumen variiert, das dem Manöver vorausgeht; es wird nicht das gleiche minimale Lungenvolumen bei wiederholten Manövern erreicht; der expiratorische Fluß oszilliert, was bedeutet, daß die Atemstromstärke während des Manövers nicht konstant steigt bzw. fällt; der Grad des Kraftaufwandes für den Flow ändert sich.

Die Bestimmung der Lungendiffusionskapazität für CO nach der single-breath-Methode fordert viel Verständnis und eine hohe Bereitschaft zur Mitarbeit. Auch ist es bei zu kleinen Kindern oder Patienten mit verminderter Vitalkapazität schwierig, in einem einzigen Atemstoß ein genügend großes Volumen auszuatmen (5), um den physiologischen Totraum auszuwaschen und noch für die 500 bis 1000 ml aufzukommen, die zur Gasanalyse notwendig sind. Es wurden daher nur Kinder ausgewählt, die bereits das elfte Lebensjahr erreicht hatten.

Nur eines der 14 untersuchten Kinder hatte einen im pathologischen Bereich liegenden Wert einer mittleren Einschränkung entsprechend. Das Ergebnis stimmt weitgehendst mit den Beobachtungen von Beier et al. (1) überein. Ihre ebenfalls 14 untersuchten Patienten mit CF zeigten normale Werte für die Diffusionskapazität, trotz der Streuung des klinischen Krankheitsbildes und der Resultate anderer Lungenfunktions-tests. Strong et al. (42) stellten fest, daß die Werte der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid meist normal sind, wenn sie früh bei Kindern mit CF gemessen werden. Nach Stephan et al. (41) verhält sich die Lungendiffusionskapazität für CO lange Zeit normal und vermindert sich erst

im Spätstadium der Krankheit der CF.

Godfrey und Mearns (14) zeigten in ihrer Studie, daß die Diffusionskapazität für CO mit der Krankheitsverschlechterung bei CF zunehmend sinkt, jedoch die größte Abnahme erst im Grad drei, dem ernsthaftesten Krankheitszustand in der Auswertung der klinischen und radiologischen Befunde nach Jackson und Young (14), zu beobachten ist.

Autopsiebefunde der Patienten mit CF, die infolge weit fortgeschrittener Lungenkrankheit starben, zeigten Verstopfungen der kleinen und größeren Atemwege durch dicken eitrigen Schleim und eine starke Zerstörung des Alveolengewebes. Diese Veränderungen setzen offensichtlich dem Gasaustausch im Endstadium der Krankheit einen stark angewachsenen Widerstand entgegen (26).

Die Diffusionskapazität wird durch die Einschränkung der Gasaustauschfläche durch den Verlust an alveolärer Diffusionsfläche vermindert, durch die Abnahme der Kapillaroberfläche und durch die Verkürzung der Kontaktzeit zwischen Kapillarblut und Alveolarluft. Sie ist die Folge einer relativen Überperfusion, denn durch den Schwund des Kapillarnetzes nimmt die Perfusion in den verbleibenden Lungenkapillaren zu. Die Kontaktzeit zwischen Kapillarblut und Alveolarluft ist so kurz, daß ein Partialdruckausgleich zwischen Alveole und Kapillare ausbleibt (36). Alle diese Ursachen der Diffusionsstörung zeigen sich beim fortgeschrittenen Lungenemphysem.

Anhand der Untersuchungsergebnisse kann behauptet werden, daß die CO-Diffusionskapazität ein zu unspezifischer Parameter ist, um funktionelle Störungen der Lunge bei Kindern mit CF frühzeitig aufzudecken.

Unter allen Lungenfunktionsparametern stellte sich das intrathorakale Gasvolumen als der sensitivste Lungenfunktionstest heraus, um Abnormitäten der Lunge bei Kindern mit CF aufzudecken, danach folgte die spezifische Conductance, weiter der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität. Featherby et al. (11) fanden dagegen, daß der empfindlichste Test der mittlere maximale expiratorische Fluß von 25% bis 75% der Vitalkapazität sei, um obstruktive Veränderungen der Atemwege bei Kindern mit CF aufzudecken und bei Stephan et al. (41) stellte sich der maximale expiratorische Fluß bei 50% der Vitalkapazität als der sensitivste Test heraus, um obstruktive Lungenfunktionsstörungen bei Kindern mit CF festzustellen und deren Verlauf zu beobachten. Um eine frühe Fehlfunktion der Lunge zu erkennen, erwies sich bei Levison und Godfrey (25) der maximale expiratorische Fluß bei 60% der totalen Lungenvolumenkapazität ($MEF_{60\%/TLC}$) als sensitivster Test. Bei gesunden Kindern und Erwachsenen liegen dieser Wert und der des maximalen expiratorischen Flusses bei 50% der Vitalkapazität auf der Fluß-Volumen-Kurve nah beieinander (50). Der Wert $MEF_{60\%/TLC}$ tendiert mehr in Richtung des maximalen expiratorischen Flusses bei 25% der Vitalkapazität und bei pathologisch vergrößerten Residualvolumina noch stärker in diese Richtung.

Die Vergleiche der Ergebnisse mit anderen Autoren können nur mit Vorbehalt betrachtet werden, da die gewählten Lungenfunktionstests in den verschiedenen Studien variieren.

Für die Beurteilung der Bronchodilatation nach dem Inhalieren von Bronchodilatatien ist der Wert der spezifischen Conductance am empfindlichsten (52). Offensichtlich liegt es daran, daß die Tröpfchen des inhalierten Aerosols vor allem in den großen Atemwegen aufgefangen werden und deren Kaliberverengung wird am besten durch die Conductance wie-

dergegeben (52).

Die Wirkung von Sultanol wurde in dieser Studie anhand des intrathorakalen Gasvolumens, des Atemwegswiderstandes und der daraus resultierenden spezifischen Conductance geprüft. Statistisch gesehen zeigten die geprüften Lungenfunktionswerte keine signifikanten Veränderungen nach dem Inhalieren des Bronchodilatationsmittels Sultanol. Auch Svenonius et al. (43) fanden in ihrer Studie von 1980 keine signifikante Verbesserung der Lungenfunktionstests bei Kindern mit CF nach Anwendung von Sultanol.

Es darf behauptet werden, daß eine asthmatische Komponente bei CF nicht die Regel ist. Jedoch zeigten einzelne Patienten eine erhebliche Verbesserung der Werte des Atemwegswiderstandes, des intrathorakalen Gasvolumens oder der spezifischen Conductance. Bei diesen ist eine asthmatische Komponente anzunehmen.

Featherby et al. (12) stellten fest, als sie die Wirkung des Bronchodilatationsmittels Isoproterenol an Patienten mit CF testeten, daß die Änderungen, verglichen mit jenen, die durch Bronchodilatationsmittel an asthmatischen Patienten hervorgerufen wurden, gering sind.

Es sollte die Antwort auf Bronchodilatationsmittel an jedem Patienten mit CF individuell getestet und nur dann zur Therapie eingesetzt werden, wenn eine zufriedenstellende Wirkung gezeigt werden kann.

Bei manchen Patienten mit CF und bereits fortgeschrittenem Befall der Lungen äußerte sich die Verwendung eines Bronchodilatationsmittels paradoxerweise in einem Abfall der maximalen Flußrate (26). Dies ist wahrscheinlich auf eine Abnahme des schon verminderten Bronchialmuskeltonus bei Patienten

mit Bronchiektasien zurückzuführen, was ein schnelleres Kollabieren der kleineren Luftwege bedingt (17). Es ist umstritten, ob bei diesen Patienten eine Therapie mit Bronchodilatoren allgemein vermieden werden soll. Einerseits kann sich durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit, daß die Luftwege kollabieren, der Schleimauswurf beim Husten verschlechtern, während andererseits die verbesserte Leitfähigkeit der Atemwege die Atemarbeit vermindern und damit zu einer erheblichen Erleichterung für die Patienten führen kann (17).

Es konnte keine Beziehung zwischen der Beweglichkeit des Brustkorbes und dem intrathorakalen Gasvolumens festgestellt werden. Der Korrelationsfaktor lag weit außerhalb des Signifikanzbereiches.

Das intrathorakale Gasvolumen gibt Auskunft über obstruktive Funktionsstörungen der Lunge. Diese bestimmen das Krankheitsbild der Lunge bei CF-Patienten. Wie erwähnt, erwies sich das intrathorakale Gasvolumen als ein geeigneter Test, Abnormitäten der Lunge bei Kindern mit CF aufzudecken. Die Beweglichkeit des Brustkorbes - sie macht indirekt Angaben über die elastische Dehnbarkeit und den elastischen Rückstoß der Lunge und des Thorax - sagt über restriktive Funktionsstörungen der Lunge aus. Sie zeigen sich jedoch bei CF erst im Spätstadium der Krankheit (45), womit vielleicht das Fehlen einer Korrelation zwischen der Beweglichkeit des Thorax und dem intrathorakalen Gasvolumens erklärbar wäre.

Beim Vergleich der verschiedenen Lungenfunktionsparameter mit dem klinischen Score nach Shwachman und Kulczycki (38) stellte sich heraus, daß die Tests mit Ausnahme der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid miteinander korrelierten. Das intrathorakale Gasvolumen korrelierte am besten mit dem klinischen Score. Krämer et al. (23) zeigten, daß

der Wert des Residualvolumens (RV) bezogen auf die totale Lungenvolumenkapazität (TLC) am besten mit dem klinischen Score korreliert, den sie selber für Kinder mit CF aufstellten. Die Residualvolumina wurden mit der Heliumverdünnungsmethode bestimmt. Sie ist aufwendiger als die Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens mit dem Körperplethysmographen und bezieht, wie schon erwähnt, jenes Gas der Lunge nicht mit ein, welches nicht in Kommunikation mit den belüfteten Atemwegen steht (11).

Der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität korrelierte mit dem klinischen Score schwächer als das intrathorakale Gasvolumen, der Atemwegswiderstand, die Einsekundenkapazität und die spezifische Leitfähigkeit der Atemwege, was vielleicht auf die Unbeständigkeit dieses Flußwertes zurückzuführen ist, vor allem bei obstruktiv erkrankten Patienten. Es kann jedoch auch daran liegen, daß der klinische Score nach Shwachman und Kulczycki noch zu wenig sensitiv den klinischen Zustand der an CF erkrankten Kinder wiedergibt, denn der Flußwert bei 25% der Vitalkapazität erwies sich in dieser Studie als ein empfindlicher Test, frühzeitig Abnormitäten der Lunge bei CF-Patienten zu zeigen.

Es wäre zu Überlegen, Lungenfunktionstests in den klinischen Score nach Shwachman und Kulczycki aufzunehmen, die obstruktive Veränderungen der Atemwege, wie der Atemwegswiderstand und der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität, und Überblähungen der Lunge aufdecken, wie das intrathorakale Gasvolumen. Nach Lloyd et al. (26) sei ein Nachteil dieses Score-Systems der Mangel an Lungenfunktionstests.

Das Ergebnis der Korrelationen der geprüften Lungenfunktionstests mit dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman (6)

zeigt, daß wiederum der Atemwegswiderstand und die Einsekundenkapazität sich als sehr gute Korrelationsparameter erwiesen. Die Parameter der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid, des peak-expiratory-flow und des maximalen expiratorischen Flusses bei 75% der Vitalkapazität lagen in Korrelation zum Röntgen-Score außerhalb des Signifikanzbereiches. Dieser Wert des peak-expiratory-flow eignet sich vielleicht deshalb nicht zur Korrelation, da er ein kraftabhängiger Flußwert bei hohem Lungenvolumen ist und dieser auch in Gegenwart ernsthafter Einschränkungen des Flusses normale Werte zeigen kann (27). Landau et al. (vgl. (17)) glauben, daß diese Erscheinung bei Kindern mit CF der Kompression angewachsenen Totraumvolumens zuzuschreiben ist, die während des Atemmanövers zu überlagernden Luftströmen führt.

Der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität liegt in der Reihenfolge des jeweiligen Korrelationsgrades zum Röntgen-Score an dritter Stelle. Es wurde in dieser Studie berichtet, daß dieser Wert, wie auch der des intrathorakalen Gasvolumens sehr gut geeignet sind, um Abnormitäten der Lunge frühzeitig aufzudecken. Da auch das intrathorakale Gasvolumen gut mit dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman korreliert, kann behauptet werden, daß dieses Röntgen-Score-System gut Abnormitäten der Lunge bei Patienten mit CF einstuft.

Bislang haben nur wenige versucht, röntgenologische Befunde des Brustkorbes mit Lungenfunktionstests zu korrelieren. Matthew et al. (28) stellten in ihrer Prüfung verschiedener Lungenfunktionstests zur Aufdeckung von Atemwegsobstruktionen der Lunge eine gute Korrelation zum Röntgen-Score des Thorax nach Chrispin-Norman fest. Auch Reilly et al. (32) zeigten eine allgemein gute Korrelation zwischen Abnormitäten der Lungenfunktion und der röntgenologisch aufgedeckten Lungenerkrankung bei CF-Patienten. Reilly et al. (32)

arbeiteten mit einem eigens erstellten Röntgen-Score. Die Einsekundenkapazität erwies sich auch bei ihnen als ein guter Korrelationsparameter.

Brasfield et al. (4) entwickelten ein Röntgen-Score-System des Thorax für CF, das eine Erweiterung des Röntgen-Score-Systems nach Chrispin-Norman (6) darstellen soll. In ihrer Studie korrelierten die geprüften Lungenfunktionstests bei Kindern mit CF sehr gut mit dem Röntgen-Score. Normwerte der Lungenfunktion wurden an gesunden Kindern im eigenen Labor erstellt.

Trotz der größeren Anzahl des geprüften Patientengutes lagen die Korrelationsfaktoren höher als in dieser Studie. Dies deutet vielleicht darauf hin, daß sich das erweiterte Röntgen-Score-System nach Brasfield et al. (4) besser eignet, in Korrelation zu Lungenfunktionstests bei Kindern mit CF gesetzt zu werden. Die pathologischen Befunde der Lunge werden in Bezug zum Röntgen-Score nach Chrispin-Norman verändert eingeteilt und bewertet. Das System setzt sich aus fünf Kategorien zusammen: der gefangenen Luft, die sich durch Vorwölbung des Sternums zeigen kann, in einer Senkung des Zwerchfells und/oder einer Brustkyphose, den linearen Zeichnungen, den knotenartig cystischen Läsionen, den ausgedehnten Läsionen und dem allgemeinen Eindruck über den Schweregrad der Veränderungen der röntgenologischen Befunde. Die Kategorien eins bis drei erhalten je nach Ausmaß des pathologischen Befundes null bis vier Punkte, der Kategorie vier können null, drei oder fünf Punkte zugeteilt werden, wobei drei Punkte Atelektasen entsprechen, die segmentartig oder lobär auftreten und fünf Punkte multiplen Atelektasen. In der Kategorie fünf können null bis fünf Punkte vergeben werden. Fünf Punkte kennzeichnen Komplikationen wie Herzvergrößerung oder Pneumothorax. Der Gesamtpunktwert wird von 25 Punkten abgezogen. Ergeben sich vier oder drei Punkte, so

ist der Krankheitszustand sehr ernst.

Eine Gegenüberstellung beider Röntgen-Scores, jeweils in Korrelation zu verschiedenen Lungenfunktionstests gesetzt, wäre zu prüfen.

7. Zusammenfassung

An 28 Jungen und 31 Mädchen mit cystischer Fibrose (CF) im Alter von 7 bis 18 Jahren wurden Lungenfunktionsprüfungen im Klinikum Großhadern in München durchgeführt. Die Patienten werden regelmäßig im Münchner Dr. von Haunerschen Kinderspital untersucht.

Mit einem volumenkonstanten Körperplethysmographen wurde die Vitalkapazität (VC) der Kinder ermittelt, die Einsekundenkapazität (FEV_1), der Atemwegswiderstand (R_{aw}), das intrathorakale Gasvolumen (IGV), der peak-expiratory-flow (PEF), die Höchstausatmungsgeschwindigkeit, der maximale expiratorische Fluß bei 75%, 50% und 25% der Vitalkapazität ($MEF_{75\%VC}$, $MEF_{50\%VC}$, $MEF_{25\%VC}$), der mittlere maximale expiratorische Fluß von 25% bis 75% der Vitalkapazität ($MMEF_{25\% - 75\%VC}$) und mit einem Alveotest-Gerät die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid (D_LCO) nach der single-breath-Methode.

Es sollte geprüft werden, inwieweit die Kinder Überbläht sind, inwieweit sich obstruktive und restriktive Veränderungen der Lunge zeigen und welcher Test sich als der sensitivste erweist, um obstruktive Veränderungen der Lunge bei CF-Patienten aufzudecken.

Zwei Drittel der Kinder zeigten ein erhöhtes, im pathologischen Bereich liegendes intrathorakale Gasvolumen. Es läßt auf eine verbreitete Überblähung der Lungen der Kinder mit CF schließen.

Obstruktive Veränderungen, vor allem die der kleinen peripheren Atemwege, was im maximalen expiratorischen Fluß bei 25% der Vitalkapazität zum Ausdruck kam, standen gegenüber den restriktiven Veränderungen im Vordergrund.

Als empfindlichster Test zur Erkennung von Abnormitäten der Lunge bei Kindern mit CF erwies sich das intrathorakale Gasvolumen, als insensitivster die an 14 Kindern getestete Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid.

Anhand des Atemwegswiderstandes, des intrathorakalen Gasvolumens und der aus diesen beiden Werten ermittelten spezifischen Conductance, der Leitfähigkeit der Atemwege pro Einheit Lungenvolumen, wurde die Wirkung des Bronchodilationsmittels Sultanol an 16 Kindern getestet, um die Beteiligung einer asthmatischen Komponente bei Patienten mit CF zu prüfen. Statistisch konnte durch Sultanol für alle drei Lungenfunktionsparameter keine verbessernde Wirkung gezeigt werden.

Ferner wurde untersucht, ob zwischen dem intrathorakalen Gasvolumen und der Beweglichkeit des Brustkorbes eine Abhängigkeit besteht. Es ergab sich keine Korrelation.

Für alle Lungenfunktionstests wurde geprüft, ob und inwieweit diese mit dem klinischen Score nach Shwachman und Kulczycki und mit dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman in Beziehung stehen. Mit Ausnahme der Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid korrelierten alle Lungenfunktionstests mit dem klinischen Score. Als empfindlichster Korrelationsparameter erwies sich das intrathorakale Gasvolumen, der Atemwegswiderstand folgte.

Um den klinischen Score nach Shwachman und Kulczycki noch zu präzisieren, wäre zu überlegen, Lungenfunktionstests in diesen aufzunehmen, die obstruktive Veränderungen der Lunge erkennen lassen, wie der Atemwegswiderstand und der maximale expiratorische Fluß bei 25% der Vitalkapazität und Überblähungen aufdecken, wie das intrathorakale Gasvolumen.

Der peak-expiratory-flow, der maximale expiratorische Fluß bei 75% der Vitalkapazität und die Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid korrelierten nicht mit dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman. Diese Lungenfunktionstests eigneten sich auch nicht zur frühzeitigen Erkennung von Abnormitäten der Lunge.

Da sich aber das intrathorakale Gasvolumen und der Wert des maximalen expiratorischen Flusses bei 25% der Vitalkapazität als gut korrelierende Lungenfunktionsparameter zeigten, Tests, die sich als geeignet herausstellten, frühzeitig Funktionsstörungen der Lunge bei CF-Patienten festzustellen, kann dem Röntgen-Score nach Chrispin-Norman zugeschrieben werden, empfindlich Abnormitäten der Lunge bei Patienten mit CF einzustufen.

Da in einer Untersuchung von Brasfield et al. verschiedene an CF-Patienten geprüfte Lungenfunktionstests mit ihrem Röntgen-Score, der eine Erweiterung des Röntgen-Scores nach Chrispin-Norman darstellen soll, stärker korrelierten, wäre eine Gegenüberstellung beider Scores, jeweils in Korrelation zu Lungenfunktionstests gesetzt, zu prüfen.

8. Literaturverzeichnis

- (1) Beier, F.R., Renzetti, A.D., Jr., Mitchell, M.,
Watanabe, S.:
Pulmonary pathophysiology in cystic fibrosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 94 (1966) 430 ff.

- (2) Bender, S.W., Stephan, U.:
Mucoviscidose - Cystische Fibrose.
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Mucoviscidose, e.V., Erlangen (1977)

- (3) Berger, D., Nolte, D.:
Bodyplethysmographische Sollwerte für Kinder.
Prax.Pneumol. 31 (1977) 600 ff.

- (4) Brasfield, D., Hicks, G., Soong, S.-j., Tiller, R.E.:
The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new
scoring system.
Pediatrics 63 (1) (1979) 24 ff.

- (5) Bucci, G., Cook, C.D., Barrie, H.:
Studies of respiratory physiology in children.
Pediatrics 58 (6) (1961) 820 ff.

- (6) Cherniak, R.M.:
Lungenfunktionsprüfung.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York (1979)

- (7) Chrispin, A.R., Norman, A.P.:
The systematic evaluation of the chest radiograph
in cystic fibrosis.
Pediat.Radiol. 2 (1974) 101 ff.

- (8) Cochrane, G.M., Prieto, F., Clark, T.J.H.:
Intrasubject variability of maximal expiratory flow
volume curve.
Thorax 32 (1977) 171 ff.

- (9) Du Bois, A.B., Botelho, S.Y., Bedell, G.N., Marshall,
R., Comroe, J.H., Jr.:
A rapid plethysmographic method for measuring thoracic
gas volume: a comparison with a nitrogen washout method
for measuring functional residual capacity in normal
children.
J.Clin.Invest. 35 (1956) 322 ff.

- (10) Esterly, J.R., Oppenheimer, E.H.:
Cystic fibrosis of the pancreas: Structural changes
in peripheral airways.
Thorax 23 (1968) 670 ff.

- (11) Featherby, E.A., Weng, T.-R., Crozier, D.N., Duic, A.,
Reilly, B.J., Levison, H.:
Dynamic and static lung volumes, blood gas tensions,
and diffusing capacity in patients with cystic fibrosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 102 (1970) 737 ff.

- (12) Featherby, E.A., Weng, T.-R., Levison, H.:
The effect of isoproterenol on airway obstruction in
cystic fibrosis.
C.M.A. Journal 102 (1970) 835 ff.

- (13) Geubelle, F.:
Advances in lung function studies:
Their applications to cystic fibrotic children.
Pädiat.Fortbildk.Praxis, 48, 30 - 36, Karger Verlag
Basel (1979)

- (14) Godfrey, S., Mearns, M.:
Pulmonary function and response to exercise in cystic
fibrosis.
Arch.Dis.Childh. 46 (1971) 144 ff.
- (15) Gugler, E., Pallavicini, C.L., Swerdlow, H.,
Di Sant' Agnese, P.A.:
The role of calcium in submaxillaris saliva of
patients with cystic fibrosis.
J.Pediat. 71 (1967) 585 ff.
- (16) Hadorn, B., Johansen, P.G., Anderson, C.M.:
Pancreozymin secretin test of exocrine pancreatic
function in cystic fibrosis and the significance of
the results for the pathogenesis of the disease.
Canad.Med.Ass.J. 98 (1968) 377 ff.
- (17) Hodson, M.E., Norman, A.P., Batten, J.C.:
Cystic fibrosis.
Bailliere, Tindall, London (1983)
- (18) Hofmann, D., Geubelle, F.:
Die Sekundenkapazität und der Lungengesamtwiderstand
bei Kindern mit Asthmasyndrom.
Helv.Pädiat.Acta 29 (1974) 269 ff.
- (19) Immich, H.:
Medizinische Statistik.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York (1974)
- (20) Kaiser, D., Drack, E., Rossi, E.:
Inhibition of net sodium transport in single sweat
glands by sweat of patients with cystic fibrosis of
the pancreas.
Pediatr.Res. 5 (1972) 167 ff.

- (21) Kerkmann Brigitte:
Die Wertigkeit des Chrispin-Norman-Score in der
Beurteilung der pulmonalen Situation von Patienten mit
cystischer Fibrose.
Dissertation, München (1981)
- (22) Knudson, R.J., Slatin, R.C., Lebowitz, M.D., Burrows,
B.:
The maximal expiratory flow-volume curve.
Am.Rev.Resp.Dis. 113 (1976) 587 ff.
- (23) Krämer, R., Stoll, E., Tschäppeler, H., Rådeberg, A.,
Rossi, E.:
Die pulmonale Symptomatik der cystischen Fibrose.
Systematisierung des Lungenbefalls.
Pädiatr.Fortbildk.Praxis, 48, 7 - 27, Karger Verlag
Basel (1979)
- (24) Landau, L.I., Phelan, D.:
The spectrum of cystic fibrosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 108 (1973) 593 ff.
- (25) Levison, H., Godfrey, S.:
Pulmonary aspects of cystic fibrosis.
In: Mangos, J.A., Talamo, R.C. (eds):
Cystic fibrosis. Projections into the future.
Intercontinental Medical Book, New York, London
(1976) 3 ff.
- (26) Lloyd-Still, J.O.:
Textbook of cystic fibrosis.
John Wright-PSG Inc., Boston, Bristol, London (1983)

- (27) Mansell, A., Dubrawsky, C., Levison, H., Bryan, A.C.,
Crozier, D.N.:
Lung elastic recoil in cystic fibrosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 109 (1974) 190 ff.
- (28) Matthew, D.J., Warner, J.O., Chrispin, A.R., Norman,
A.P.:
The relationship between chest radiographic scores and
respiratory function tests in children with cystic
fibrosis.
Pediat.Radiol. 5 (1977) 198 ff.
- (29) Neuburger, N., Levison, H., Kruger, K.:
Transit time analysis of the forced expiratory vital
capacity in cystic fibrosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 114 (1976) 753 ff.
- (30) Nickerson, B.G., Lemen, R.J., Gerdes, C.B., Wegmann,
M.J., Robertson, G.:
Within-subject variability and per cent change for
significance of spirometry in normal subjects and in
patients with cystic fibrosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 122 (1980) 859 ff.
- (31) Pneumotest - Alveotest
Bedienungsanleitung II zur Bestimmung der Lungendiffu-
sion mit Luft CO-Gasgemisch nach der single-breath und
steady state Methode.
Jaeger Erich, Fabrik für medizinische Elektronik und
Datenverarbeitung, Würzburg (1972)

- (32) Reilly, B.J., Featherby, E.A., Weng, T.-R., Crozier, D.N., Duic, A., Levison, H.:
The correlation of radiological changes with pulmonary function in cystic fibrosis.
Radiology 98 (1971) 281 ff.
- (33) Rodenstein, D.O., Stănescu, D.C., Francis, C.:
Demonstration of failure of body plethysmography in airway obstruction.
J.Appl.Physiol.:Respirat.Eviron.Exercise Physiol. 52(4) (1982) 949 ff.
- (34) Rossi, E., Krämer, R.:
Entwicklung der biochemischen Forschung bei der cystischen Fibrose.
Pädiat.Fortbildk.Praxis 48, 1 - 6, Karger Verlag Basel (1979)
- (35) Schmidt, R.F., Thews, G.:
Physiologie des Menschen.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1977)
- (36) Schulz, V.:
Pathophysiologische Grundlagen der Lungenfunktion.
In: Krieger, F.(Hrsg.):
Atemwegs- und Lungenkrankheiten.
Zeitschrift für Diagnostik und Therapie 2 (4) (1976) 1 ff.
- (37) Schulz, I.J.:
Micropuncture studies of the sweat formation in cystic fibrosis patients.
J.Clin.Invest. 48 (1969) 1470 ff.

- (38) Shwachman, H., Kulczycki, L.L.:
Long-term study of one hundred five patients with
cystic fibrosis.
Am.J.Dis.Child. 96 (1958) 6 ff.
- (39) Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1976)
- (40) Spock, H., Heick, H.M.C., Cress, H., Logan, W.S.:
Abnormal serum factor in patients with cystic fibrosis
of the pancreas.
Pediat.Res. 1 (1967) 173 ff.
- (41) Stephan, U., Götz, M., Stephan, K., Bender, S.:
Cystic fibrosis.
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde
44 (1980) 73 ff.
- (42) Strong, L.B.:
Measurements of pulmonary diffusing capacity in
children.
Arch.Dis.Childh. 35 (1960) 232 ff.
- (43) Svenonius, E., Arborelius, M., Jr., Kautto, R.,
Kornfält, R., Lindberg, T.:
Lung function in cystic fibrosis.
Acute effect of salbutamol.
Respiration 40 (1980) 226 ff.
- (44) Tagungsbericht
Lungenfunktionsdiagnostik in Ruhe - Bezugswerte.
Ergebnisse des Arbeitsgespräches in Aachen am 16./17.
März 1979

- (45) Tanner, J.M., Whitehouse, R.H.:
Clinical longitudinal standards for height, weight,
height velocity, weight velocity, and stages of puberty.
Arch.Dis.Childh. 51 (1976) 170 ff.
- (46) Taussig, L.M.:
Cystic fibrosis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1984)
- (47) Thews, G., Vogel, H.R.:
Lungenkreislauf und Austausch der Atemgase.
Beiträge zur Klinik und Erforschung der Tuberkulose
und Lungenkrankheiten 141 (1969) 27 ff.
- (48) Überla, K.:
Biomathematik.
Institut für medizinische Informationsverarbeitung,
Statistik und Biomathematik der Universität München
(1976)
- (49) Weng, T.-R., Levison, H.:
Standards of pulmonary function in children.
Am.Rev.Resp.Dis. 99 (1969) 879 ff.
- (50) Wönne, R., Hofmann, D., Bender, S.W.:
Pulmonale Manifestation und Lungenfunktionsprüfung
bei Kindern mit Mucoviscidose.
Monatszeitschrift für Kinderheilkunde 126 (1978)
165 ff.
- (51) Wood, R.E., Boat, T.F., Doershuk, C.F.:
State of the art.
Cystic fibrosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 113 (1976) 833 ff.

- (52) Zapletal, A., Paul, T., Šamánek, M.:
Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungenfunktions-
diagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der
Atemwege bei Kindern und Jugendlichen.
Z.Erkrank.Atm.-Org. 149 (1977) 343 ff.

Mein Dank gilt den Eltern und deren Kinder, die an der Lungenfunktionsprüfung im Klinikum Großhadern in München teilnahmen.

Ich danke den medizinisch-technischen Assistentinnen und den Krankenschwestern der pulmonologischen Abteilung des Klinikums Großhadern, die mir bei der Durchführung der Lungenfunktionstests halfen.

Herrn Dr. Baur, I. Medizinische Klinik des Klinikums Großhadern, danke ich für die Betreuung während der Untersuchung und für die Hilfe bei der Ausarbeitung der Ergebnisse. Herrn Dr. Röder, ehemals Klinikum Großhadern, und Herrn Prof. Dr. Lindemann, Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Gießen, verdanke ich wichtige Unterlagen zur Auswertung der Messungen.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. Harms verpflichtet, der mir das Thema überließ, mir wertvolle Anregungen zum Aufbau dieser Arbeit gab und mich stets hilfsbereit betreute.

Frau Dr. Bertele, Dr. von Haunersches Kinderspital, danke ich herzlich für ihre Unterstützung in klinischen Fragen.

Lebenslauf

Am 9. November 1956 wurde ich, Barbara Metzner, als Tochter des Lehrers Johann Metzner und seiner Frau Elisabeth, geb. Kett, in Bamberg geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Rückert-Volksschule in Coburg. 1967 trat ich in das Gymnasium Alexandrinum in Coburg ein. Ich wählte den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig. Im Frühjahr 1971 wechselte ich in das Gymnasium Starnberg über, wo ich 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem Semester Studium in Mathematik/Physik (1976/77) an der Technischen Universität München begann ich zum Sommersemester 1977 das Studium der Zahnheilkunde an der Christian-Albrechts-Universität Kiel. Im April 1978 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab.

Zum Wintersemester 1978/79 wechselte ich an die Ludwig Maximilians-Universität in München und legte dort im Oktober 1979 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Im Juli 1982 schloß ich das Studium mit der zahnärztlichen Prüfung ab und erhielt die Bestallung als Zahnärztin.

Seit Januar 1983 arbeite ich als Assistenz Zahnärztin in einer Praxis in Gauting.

